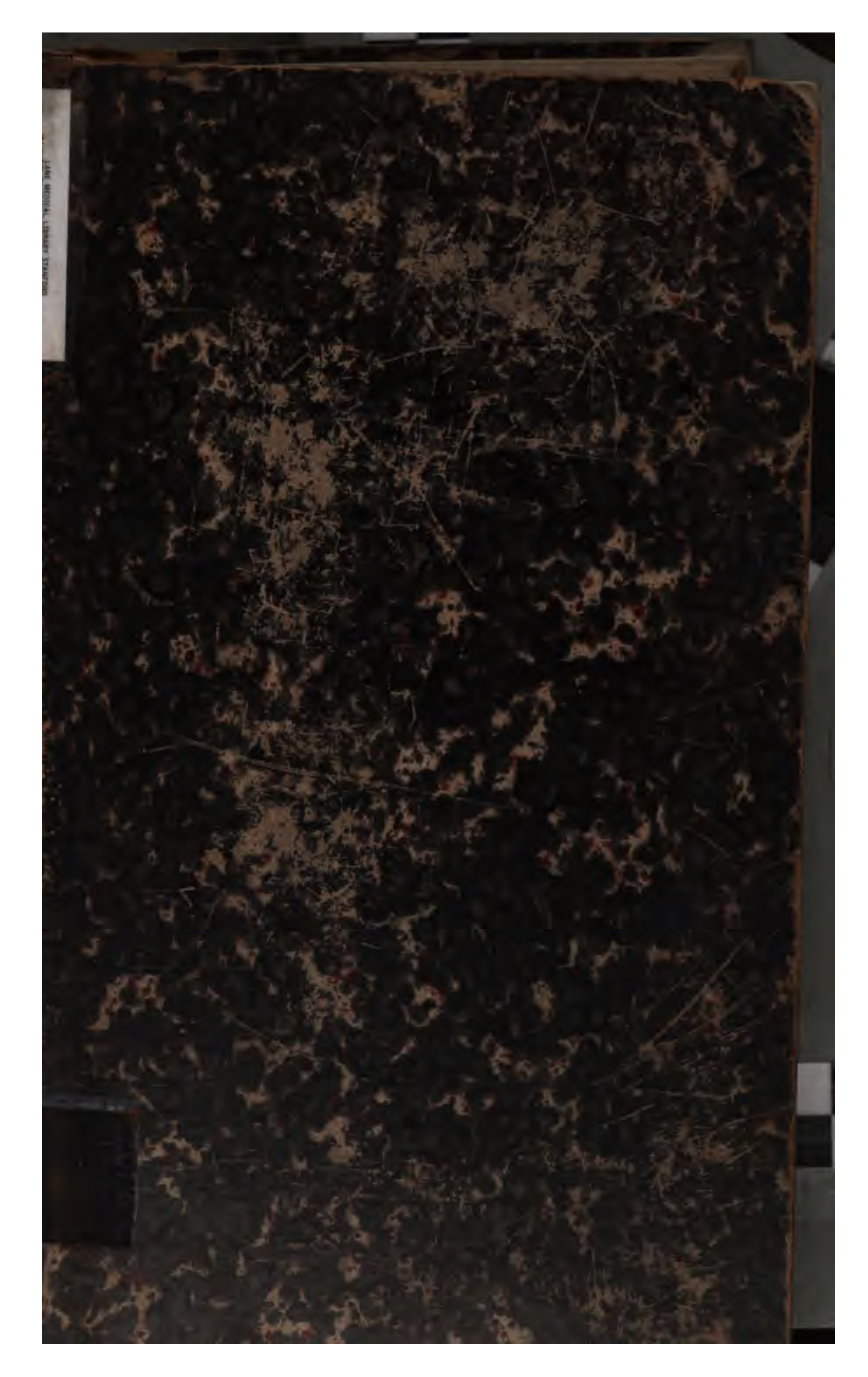
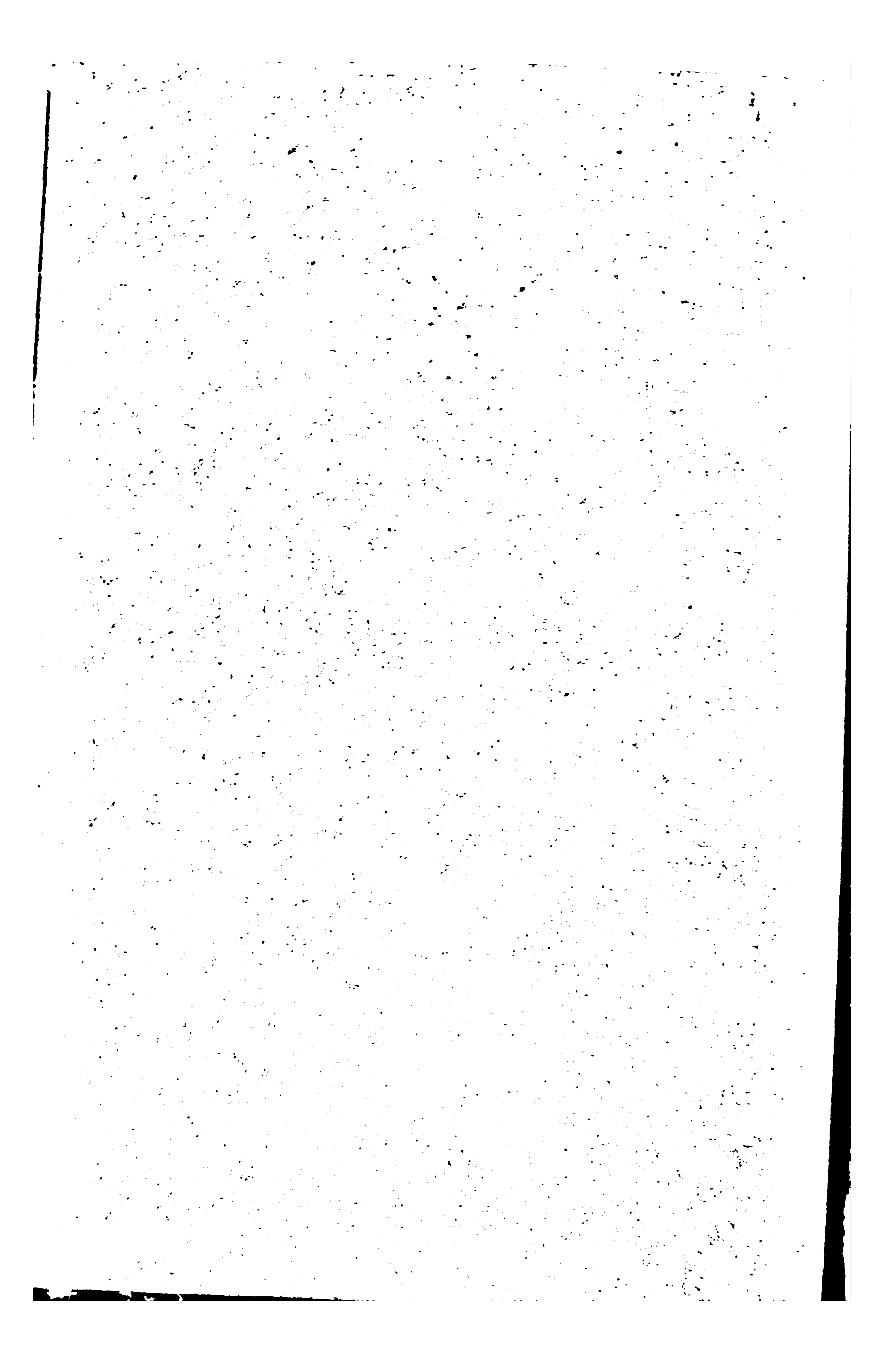
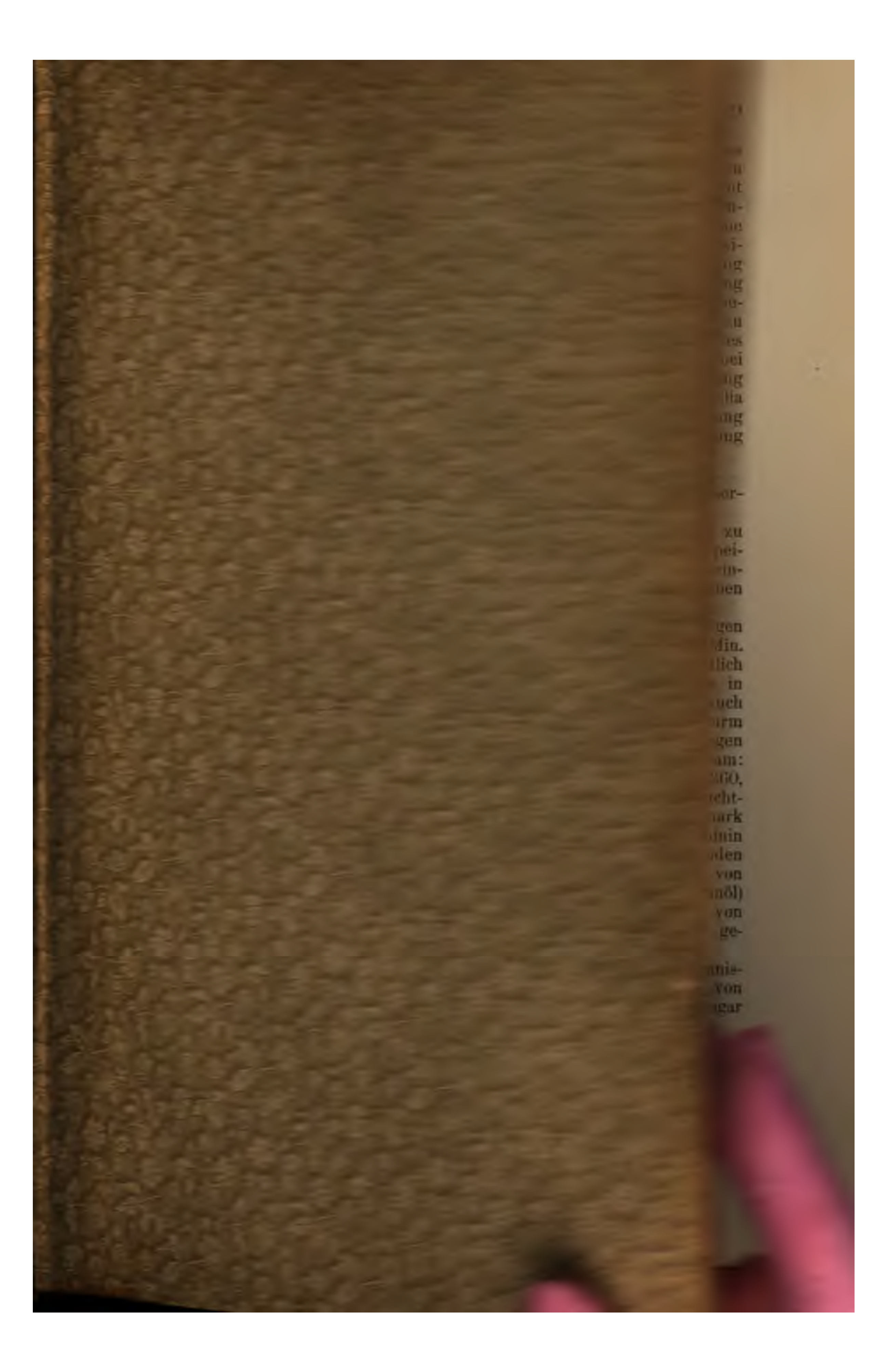








# Handbuch

der

# experimentellen Pathologie und Pharmakologie.

Von

**Dr. med. R. Heinz**

Professor an der Universität in Erlangen.

**Erster Band.**

Mit 4 lithographischen Tafeln und 164 Abbildungen im Text.




Verlag von Gustav Fischer in Jena.
1905.

# Handbuch

der

# experimentellen Pathologie und Pharmakologie.

Von

DR. MED. R. HEINZ
PRIVATDOZENT AN DER UNIVERSITÄT ERLANGEN.

**Erster Band. Erste Hälfte.**

Mit 4 lithographischen Tafeln und 30 Abbildungen im Text
nach Zeichnungen des Verfassers.




Verlag von Gustav Fischer in Jena.
1904.

# Vorwort.

Schmiedeberg sagt in seinem bekannten „Grundriß der Pharmakologie": „Die Pharmakologie bildet mit der Physiologie und Pathologie eine besondere Gruppe der biologischen Wissenschaften, nämlich die „exakten" Wissenschaften, im Gegensatz zu den „deskriptiven" Wissenschaften. — Für das Endresultat ist es gleichgültig, ob schließlich die Pathologie in die Pharmakologie aufgeht oder umgekehrt, und ob dann beide mit der Physiologie zu einer einheitlichen Lebenslehre zusammenfließen."

Die Pathologie wie die Pharmakologie bedienen sich zur Erreichung von Forschungsresultaten der Methoden der experimentellen Physiologie. Pathologie und Pharmakologie sind aber nicht nur bezüglich der Methodik, sie sind auch in hohem Grade wesensverwandt. Wir haben gelernt, die überwiegende Anzahl der Krankheiten als Intoxikationen aufzufassen. Die Bakterien, die den Körper infizieren, wirken nicht durch ihre bloße Anwesenheit, sondern durch die Gifte, die sie hervorbringen. Auch ohne Infektion durch lebende Krankheitserreger vermag der Organismus durch einen fehlerhaften Stoffwechsel chemische Substanzen zu produzieren, die für ihn zu Giften werden. Man hat sich in neuester Zeit bemüht, die einzelnen, von Krankheitserregern bezw. vom Organismus produzierten Gifte zu isolieren und in möglichster Reinheit darzustellen. Es ist durchaus Sache der experimentellen Pharmakologie, die Wirkungen dieser „Toxine", „Ptomaine", „Leukomaine" auf die einzelnen Organe und ihre Funktionen eingehendst zu studieren.

In dem nachstehenden Werke werden vor allem die Wirkungen chemischer Substanzen, der Arzneimittel, der Gifte, der Krankheitsstoffe, soweit sie durch das Experiment sichergestellt sind, nach den verschiedenen Organsystemen, auf die sie einwirken, besprochen. Das Werk beginnt mit einer ausführlichen Darstellung der „physikalischen Chemie der Zelle". Es folgt die Besprechung der grob-chemischen

Schädigungen der Zelle („Ätzwirkung"), der „adstringierenden" und „antiseptischen Wirkung" — der „Protoplasmagiftwirkung" — der „Entzündungserregung"; hieran schließt sich die Pathologie und Pharmakologie des Blutes.

Die zweite Hälfte des ersten Bandes wird die Kapitel „Muskelsystem" — „Herz" — „Blutgefäßsystem" — „Lymphgefäßsystem" — „Atmung" enthalten. In dem zweiten Bande werden „Zentralnervensystem" — „Periphere Nerven" — „Verdauung" — „Exkretion" — „Temperatur" — „Stoffwechsel" behandelt werden. Den Schluß des Werkes wird eine ausführliche Besprechung der Toxine und Antitoxine bilden.

Jedes Kapitel zerfällt in einen „Allgemeinen", „Methodologischen" und „Speziellen Teil". Pathologie und Pharmakologie stützen sich, wie eingangs betont, durchaus auf die Lehren der Physiologie. Es enthält deshalb der „Allgemeine Teil" jedes einzelnen Kapitels eine allgemeine Schilderung des Ablaufs der Lebensprozesse unter normalen und pathologischen Verhältnissen — gewissermaßen eine „Allgemeine Pathologie" des betreffenden Gebietes.

Im „Methodologischen Teil" wird die experimentelle Methodik besprochen. Fast sämtliche Methoden sind von mir selbst geprüft worden. Ich habe Wert darauf gelegt, daß dieses Handbuch auch dem Anfänger die Mittel an die Hand gebe, zu exakten Versuchsergebnissen zu gelangen. Es sind daher zahlreiche Winke für anscheinend einfache und selbstverständliche Manipulationen gegeben, deren Zweckmäßigkeit sich erst aus einer längeren Beschäftigung mit der Methode ergibt. In jedem einzelnen Fall wird auseinandergesetzt, was die Methode leistet und welche Kautelen zur Erreichung einwandfreier Resultate beobachtet werden müssen.

Im „Speziellen Teil" werden die Forschungsresultate, die mit exakten Methoden gewonnen sind, mitgeteilt. Von Wichtigkeit sind vor allem die Tatsachen, die der Experimentator konstatiert, und diese werden im nachstehenden in erster Linie wiedergegeben. Die Schlüsse, die der Forscher — oft willkürlich — aus seinen Versuchsergebnissen zieht, werden nur dann erörtert, wenn sie entweder durch spätere Versuche sich als stichhaltig erwiesen haben, oder wenn sie derartige sind, daß sie zu einer weiteren Prüfung mit exakten Methoden anregen. Allgemein wichtige Resultate sind in den „Allgemeinen Teil" aufgenommen; es wird daher im Speziellen Teil des öfteren auf den Allgemeinen Teil hingewiesen werden. Der Spezielle Teil soll also experimentell sichergestellte Tatsachen aneinanderreihen; allerdings nicht in willkürlicher Aufeinanderfolge, sondern nach bestimmten Gesichtspunkten zu einem Ganzen geordnet.

Bei der Abfassung des nachstehenden Werkes war eine außerordentlich umfangreiche Literatur zu bewältigen. Es ist selbstverständlich unmöglich, jede einzelne experimentelle Arbeit zu berücksichtigen; jedoch glaube ich, die wichtigeren Arbeiten, die eine wirkliche Bereicherung unseres Wissens bedingen, in der dem Einzelnen möglichen Vollständigkeit verwertet zu haben.

Ich hoffe, daß das vorliegende Werk dem experimentierenden Forscher den heutigen Stand unserer Kenntnisse vermitteln und ihm einen sicheren Ausgangspunkt für die Erkundung neuer Probleme bieten werde.

Erlangen, Dezember 1903.

R. Heinz.

# Inhaltsübersicht.

I. Kapitel.

## Physikalische Chemie der Zelle. — Salz- und Ionenwirkungen.

Seite

II. Kapitel.

## Ätzwirkung. — Adstringierende Wirkung. — Antiseptische Wirkung.



III. Kapitel.

## Protoplasmagiftwirkung.

IV. Kapitel.

## Entzündungserregung. — Acria.



V. Kapitel.

## Blut.

Kapitel I.

# Physikalische Chemie der Zelle. — Salz- und Ionenwirkungen.

## A. Allgemeiner Teil.

Alle Lebensvorgänge, sowohl die normalen „physiologischen", wie die durch Schädigungen mannigfaltigster Art erzeugten „pathologischen" Prozesse, wie auch die, durch chemische Agentien hervorgerufenen, „pharmakodynamischen" Wirkungen spielen sich an den **Zellen** ab. Zwar kann durch physikalische oder chemische Einwirkungen auch die flüssige oder feste Zwischensubstanz zwischen den lebenden Zellen verändert werden (z. B. durch Verbrennung, oder durch Aetzgifte), oder es kann das, den Zellen zuströmende, flüssige Nährmaterial geändert werden. Aber diese Veränderungen wirken auf den Organismus nur in dem Maßstabe, als dadurch die Lebensbedingungen der Zellen geändert werden. Unter dem Eindrucke der glänzenden Errungenschaften der Serumtherapie ist der Versuch gemacht worden, eine moderne Humoralpathologie zu begründen. Es ist aber daran zu erinnern, daß das Erscheinen von Alexinen und Antitoxinen im Blutplasma nicht durch eine mystische Veränderung dieser Flüssigkeit bedingt ist, sondern daß jene bakterien- bezw. giftfeindlichen Stoffe von den Körperzellen (nach der Ansicht gewisser Autoren von den Leukocyten bezw. Lymphocyten, wahrscheinlicher wohl von den lebensfähigen Zellen der verschiedensten Gewebe) hervorgebracht, und von diesen erst in das Blut hineinsezerniert werden. Alle Pathologie ist also Cellularpathologie, alle Pharmakodynamik ist Pharmakodynamik der Zelle.

Die Zellen der Tiere, der Pflanzen, wie der Zwischenglieder, haben eine gemeinsame Organisation: sie bestehen aus Protoplasma und Kern. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist in jeder Zelle ein Kern enthalten; bei anderen Zellen finden sich zwei Kerne (zahlreiche Leberzellen); in manchen Zellen sind zahllose kleine Kerne vorhanden (Caulerpa, Opalina); in wieder anderen sind viele Einzelkerne zu einem Riesenkerne verschmolzen (Riesenzellen des Knochenmarkes). — Die roten Blutkörperchen der Säugetiere erscheinen allerdings kernlos; der, in ihnen ursprünglich vorhandene, Kern ist durch Auflösung verschwunden. Die Erythrocyten des Säugers sind nun zwar funktions-

fähig, indem sie Sauerstoff übertragen (dies tut übrigens auch gelöstes Hämoglobin); sie sind aber nicht vermehrungsfähig: Neubildung von roten Blutkörperchen geschieht immer nur durch indirekte Kern- und Zellteilung der kernhaltigen, Hb-führenden, Jugendformen der Erythrocyten, der Erythroblasten.

Zwei Ausnahmen von dem Satze, daß jede lebende, vermehrungsfähige, Zelle aus Protoplasma und Kern besteht, schienen bis in die neuere Zeit zu gelten: kernlos sollten erstens die Moneren HÄCKELS, zweitens die Bakterien sein. In den Moneren wurden aber mit der Vervollkommnung der mikroskopischen Technik überall Kerne erkannt (sofern es sich nicht um nichtorganisierten Planktonschleim handelte); in einzelnen Rhizopoden wurde eine sehr grosse Anzahl kleiner Kerne nachgewiesen; es gibt auch Formen, in denen die Kernsubstanz in unzähligen winzigen Körnchen durch das ganze Protoplasma zerstreut ist (GRUBER)[1]. Viel schwieriger war es, in den Bakterien eine Differenzierung in Protoplasma und Kern zu entdecken. Erst BÜTSCHLI gelang es, in den Bakterien färberisch Kernsubstanz nachzuweisen. Zu diesem Nachweise sind basische Anilinfarbstoffe nicht geeignet, die freilich alle Kerne, daneben aber auch die verschiedensten Protoplasmadifferenzierungen (Mastzellengranula, Körnchenausscheidungen in den Blutscheiben etc.) färben; sondern es müssen echte Kernfarbstoffe, die das chromatische Kerngerüst spezifisch färben, d. i. Karmin und Hämotoxylin, angewandt werden. Die Verteilung von Kernsubstanz und Protoplasma in den Bakterien ist eine, von dem Bau der meisten Zellen abweichende, indem weitaus die Kernsubstanz überwiegt: also ein Verhältnis, wie wir es ähnlich bei den Spermatozoen antreffen.

Der Kern ist für das Leben der Zelle unbedingt notwendig. Abgetrennte Protoplasmastücke ohne Kern gehen sicher zu Grunde. Allerdings vermögen solche abgetrennte Stücke gewisse vitale Funktionen mitunter noch sehr lange auszuüben; so zeigen Cilienbesetzte Protoplasmastücke von Flimmerzellen noch durch viele Stunden Schlagen ihres Wimpersaumes. Fortpflanzungsfähig sind, wie oben betont, nur kernhaltige Zellen. Die Vermehrung der Zellen erfolgt in der überwiegenden Zahl der Fälle durch indirekte, seltener (weiße Blutkörperchen) durch direkte Kernteilung.

Pflanzliche und tierische Zellen haben im wesentlichen gleiche Struktur. Die jungen („embryonalen") Pflanzenzellen in Vegetationskegeln haben große Ähnlichkeit mit tierischen Zellen parenchymatöser Organe. Die meisten Pflanzenzellen zeigen aber gegenüber den tierischen Zellen folgende Unterschiede: Sie besitzen erstens im Gegensatz zu den tierischen Zellen eine Zellmembran aus Cellulose. (Von den tierischen Zellen besitzen nur wenige eine echte Zellmembran, z. B. die Chordazellen; Cellulose findet sich ebenfalls bei Tieren nur ganz vereinzelt, z. B. bei den Tunikaten). Zweitens findet sich in vielen Pflanzenzellen der Zellsaft differenziert neben dem Protoplasma im Inneren der Zelle, an Volumen das Protoplasma oft übertreffend, während bei den tierischen Zellen der Zellsaft den Zellkörper diffus durchtränkt (eine Ausnahme bilden die pulsierenden Vakuolen der Rhizopoden). Schliesslich ist in den Zellen gewisser pflanzlicher Organe (insbesondere der Blätter), an Proteinkörnern haftend, der Farbstoff Chlorophyll enthalten, der die Fähigkeit besitzt, unter dem Einfluß des Lichtes Kohlensäure zu reduzieren, und den abgespaltenen Kohlenstoff zum Aufbau organischer Verbindungen verwendbar zu machen. Eine derartige

Eigenschaft geht den tierischen Zellen ab, während beide, pflanzliche wie tierische Zellen, das Vermögen besitzen, O-arme, C- und N-haltige, Verbindungen zu oxydieren und in $CO_2$, $H_2O$, $CO(NH_2)_2$ etc. umzuwandeln. Es wäre aber falsch, zu glauben, daß reduzierende Eigenschaften den Zellen des tierischen Organismus mangeln. Ebenso haben sowohl tierische wie pflanzliche Zellen die Fähigkeit, neben Oxydationen auch Synthesen auszuführen. (Ausführliches hierüber siehe in dem Kapitel über Stoffwechsel).

Ueber die **Struktur** des **Protoplasmas** ist viel gestritten worden. Es stehen sich folgende Anschauungen mehr oder minder schroff gegenüber:

FLEMMING findet in dem Protoplasma der meisten Zellen ein Fadengerüst. Die „Fäden" zeigen sich bei starker Vergrößerung häufig als aus Körnchenreihen zusammengesetzt (ARNOLD). Die verschiedenen Fadensysteme in der Zelle kreuzen sich, und bilden ein Netzwerk, dessen Kreuzungspunkte als Körnchen erscheinen können (FROMMANN, HEITZMANN, neuerdings auch FLEMMING).

Nach BÜTSCHLI ist die feinere Struktur des Protoplasmas eine Schaumstruktur, indem in einer gleichartigen Grundmasse eine Unzahl — oft äußerst kleiner — Vakuolen eingebettet sind, die so dicht aneinander liegen, daß ihre Wände dünne Lamellen bilden, die auf dem Querschnitt als Fäden erscheinen können. In die Grundsubstanz (i. e. in die Wabenwände) können Körnchen eingelagert sein.

Durch bestimmte, recht komplizierte, Fixierungs- und Färbungsverfahren gelang es ALTMANN, in zahlreichen Zellen gleichmäßig verteilte, stark tingierte, runde Granula nachzuweisen, die er als Elementarorganismen bezeichnet, und in die er den Sitz der Lebenserscheinungen verlegt. Die ALTMANNschen Granula vermögen aber nie und nimmer als gesonderte Organismen zu existieren; der Elementarorganismus ist die Zelle, i. e. eine organische Vereinigung von Protoplasma und Kern, und nicht ein irgendwie gearteter (morphologischer oder chemischer) Bestandteil derselben.

Diesen einseitigen Anschauungen von dem Bau des Protoplasmas gegenüber lehrt KÖLLIKER, der Altmeister der Histologie: Die embryonale Zelle (i. e. der Typus der undifferenzierten lebenden Zelle) besteht aus einer zähflüssigen Grundsubstanz, der kleinste und größere Körnchen eingelagert sind. In dieser Grundsubstanz können sich Vakuolen bilden, wodurch Wabenstruktur entsteht. Durch Verdünnung der Wände kann das optische Bild einer Netzstruktur erzeugt werden.

Wenn man an die Frage nach der Struktur des Protoplasmas ohne Voreingenommenheit herangeht, so wird man ohne weiteres zugestehen, daß in einer sehr großen Zahl differenzierter tierischer Zellen eine Faden- oder Netzstruktur, — andererseits, daß in vielen einzelligen Organismen (aber durchaus nicht in der Mehrzahl der tierischen und pflanzlichen Zellen) Wabenstruktur existiert. In zahlreichen Rhizopoden ist ausgeprägte Schaumstruktur vorhanden, und BÜTSCHLI ist es gelungen, mittels Ölbreimischungen diese Struktur täuschend nachzuahmen[1]). In sehr zahlreichen tierischen Zellen haben andererseits FLEMMING und andere fädige Struktur nachgewiesen[5]). Es findet sich nun häufig die Angabe, daß die „Fäden" bei starker Vergrößerung sich in Körnchenreihen auflösen. „Fäden" und „Körnchenreihen" sind aber etwas durchaus Verschiedenes. Zum Begriffe des Fadens gehört die Kontinuität, gehört, daß der Faden auch bei denkbar stärkster Vergrößerung sich nicht in eine Reihe von Körn-

chen mit Zwischenräumen auflösen lasse*): Körnchenreihen sind eben keine Fäden. Sind nun die Fäden bezw. Netze im Protoplasma etwas Wesentliches, zur Charakterisierung des Protoplasmas absolut Notwendiges? Dies müssen wir verneinen. In zahlreichen tierischen, vor allem aber in den meisten Pflanzenzellen lassen sich Fäden bezw. Netze nicht nachweisen. Entweder ist eine zähflüssige Grundsubstanz vorhanden, in die zahllose kleinste und größere Körnchen eingelagert sind (Vakuolen, ev. kleinster Größe, sind in vielen Fällen vorhanden, in anderen nicht vorhanden): Beispiel Amöben, Leukocyten; — oder die scheinbaren „Fäden" lösen sich bei stärkerer Vergrößerung in Körnchenreihen auf: Beispiel Leber- und Nierenzellen der Säuger. Daß man der Fäden- bezw. Netzstruktur des Protoplasmas eine so hohe Bedeutung beigelegt hat, kommt offenbar daher, daß die Fäden bei mikroskopischer Betrachtung — bei dem ungefärbten Präparat durch stärkere Lichtbrechung, bei Färbung durch die größere Affinität zu Farbstoffen — in erster Linie in die Augen springen; weiterhin, daß bei dem Kern, insbesondere bei der indirekten Kernteilung, die Ausbildung von Fadenstrukturen tatsächlich eine überaus wichtige Rolle spielt. An dem Protoplasma der ruhenden Zellen sind aber, wie bemerkt, bei weitem nicht in allen Fällen Fäden- oder Netz-Strukturen nachzuweisen. Das, was in jeder — tierischen oder pflanzlichen, hochdifferenzierten oder embryonalen — Zelle, in letzterer (also im einfachsten Zelltypus) ausschließlich, vorhanden ist, ist eine strukturlose, zähflüssige Masse, die neben Wasser und Salzen vor allem Eiweißkörper mannigfacher Zusammensetzung enthält, und in die eine große Zahl kleiner und größerer, teils keine Struktur zeigender, teils charakteristisch gestalteter, Körperchen eingelagert ist.

Ist nun diese Grundsubstanz jeder lebenden Zelle flüssig, oder ist sie fest? Verhält sie sich wie Wasser bezw. wie eine Salzlösung? — oder verhält sie sich wie ein fester Körper? — Für das eine wie für das andere lassen sich eine Anzahl Gründe anführen. Eine Amöbe verhält sich wie eine tropfbar-flüssige Masse. Sie nimmt bei Ruhe Kugelgestalt an. Die amöboide Bewegung und Pseudopodienbildung ahmte Quincke an Öltropfen nach. Die Tragkraft der Pseudopodien ist von Jensen der berechneten Oberflächenspannung gleich gefunden worden. Rhumbler konnte, indem er feinstes Glaspulver, in Öl verrieben, in Wasser zerstäubte, den Gehäusebau der Testaceen in vollkommener Weise nachbilden[6]). — Bei der Amöbe kann jedes Element des Inneren Oberflächenelement werden und umgekehrt. Bei höheren Zellen finden wir aber eine mehr oder minder unveränderliche, äußere und innere, Differenzierung, und diese setzt eine feste Orientierung der Teilchen voraus. — Es sind also in den Zellen feste und flüssige Eigenschaften vereinigt. Dies erklärt sich durch die kolloidale Natur der protoplasmatischen Grundsubstanz der Zelle. Die Kolloide existieren bekanntlich in zwei verschiedenen Modifikationen: als flüssige „Sole" und als starre „Gele". Im Inneren von Gelen verlaufen die chemischen Reaktionen mit derselben Geschwindigkeit wie in dem flüssigen Quellungsmittel: das Gleiche finden wir im Inneren der Zelle. Ein Gel nimmt kein anderes Kolloid in sich auf: dies entspricht der Differenzierung benachbarter membranloser Zellen. Ein, in ein Gel (mechanisch) eingelagertes, fremdes Kolloid zeigt keinerlei Ausbreitungsbestreben: innere Differenzierung der Zelle. Gele gehen Änderungen

*) Etwas ganz Anderes ist die theoretische Zergliederung jedes, also auch eines homogenen, Körpers in Atome bezw. Moleküle und Zwischensubstanz bezw. leeren Raum.

ihres Aggregatzustandes in den feinsten Abstufungen ohne Temperaturwirkung (Wärmetönung) ein; sie können ohne Änderung ihres Wassergehaltes (durch Salze, durch Fermente etc.) fester oder flüssiger werden. Hinter eingepreßten Quecksilberkügelchen schließt sich ein Gel (z. B. Gelatine) vollkommen, wie eine Flüssigkeit; Krystalle (Eis, Salze) bilden und lösen sich in Gelatine ohne jede Lückenbildung. In Gelen ist das Wasser in verschiedenster Form, teils mechanisch, teils in allen Abstufungen von losester bis fester Bindung, enthalten. Dies erklärt die Erscheinungen der Adsorption (bei der große Oberflächenentfaltung eine wichtige Rolle spielt) wie die verschiedenen Selektionen gegenüber dargebotenen Substanzen*).

Die lebenden Zellen vermögen bei verhältnismäßig niedriger Temperatur (37° C) Oxydationen und Spaltungen zu vollziehen, die wir künstlich nur unter der Anwendung hoher Hitzegrade oder starker chemischer Reagentien (Säuren, Alkalien, Oxydationsmittel) — unter Bedingungen also, die das Leben der Zelle sofort vernichten müßten — zustande bringen. Durch welche Eigenschaften sind die Zellen zu diesen höchst merkwürdigen Leistungen befähigt? Im Anfange des vorigen Jahrhunderts suchte man die Tätigkeit der lebenden Zelle durch eine mystische Lebenskraft zu erklären; und am Ende des Jahrhunderts tauchte wiederum verschämt die Andeutung geheimnisvoller Kräfte auf, die außerhalb der Gesetze der Physik und Chemie wirken sollten. Tatsächlich sind ja die Leistungen der Zellen staunenswert: man denke an die rasche Verbrennung von Kohlehydraten, an die Oxydation der Fette, an den Abbau der N-haltigen organischen Verbindungen. Es war daher in hohem Grade bedeutungsvoll, daß es in dem letzten Jahrzehnt des verflossenen Jahrhunderts gelang, von der lebenden Zelle Stoffe zu trennen, die in wässeriger Lösung (nach sicherer Abtötung der Zellen durch Trocknen, Zerreiben, Alkohol etc.) die gleichen oxydierenden Wirkungen ausüben wie die lebende Zelle. Diese „Oxydasen" sind Fermente. Fermente sind im Organismus allenthalben und in großer Zahl verbreitet; in der Leber kennt man bereits mindestens 10 verschiedene Fermente. Durch Fermentwirkung bilden sich labile Produkte, die dann (ohne Ferment) sich weiter zersetzen können. Die Fermente liefern also die chemischen Kräfte in der Zelle; jeder chemischen Reaktion entspricht ein besonderes Ferment. (Hofmeister)[7]).

Das Medium, in dem die chemischen Prozesse in der Zelle sich abspielen, ist ein Kolloid (siehe oben); die Fermente sind selbst kolloidale Substanzen. Solche dringen durch kolloidale Membranen nicht hindurch (während Krystalloide leicht durchdringen): dies erklärt, daß sich zahlreiche verschiedene chemische Prozesse ungestört nebeneinander in der gleichen Zelle abspielen können. Kolloide neigen außerordentlich zu Membranbildung; es bilden sich daher im Protoplasma leicht Vakuolen (zum Teil vielleicht unter Sehgröße): dies würde nach Hofmeister für eine (mikro-)vakuoläre Struktur des Protoplasmas sprechen. Von Einfluß auf die Lokalisation der chemischen Prozesse und für die Zu- und Abfuhr der Substanzen, ist auch die feinere histologische Struktur der Zellen (Faserung, Basalmembran, Cilien etc.), sowie das Verhältnis zu den Blut-, Lymph- und Sekretwegen. Wird dieses Verhältnis, oder der innere Bau der Zellen, gestört, so verlaufen die Prozesse nicht mehr in der richtigen Folge (vergl. den „akatektischen Ikterus" Liebermeisters).

*) Weiteres hierüber siehe in dem Kapitel über Stoffwechsel.

Ueber den Begriff der „Fermente“ und über die Leistungen dieser merkwürdigen Stoffe wird in dem Kapitel über Stoffwechsel ausführlich gehandelt werden. Hier sei noch der Ausspruch HOFMEISTERS aus seinem Vortrage: „Die chemische Organisation der Zelle“ auf der Naturforscherversammlung in Hamburg (1901) aufgeführt: „Schon heute darf man sagen, daß die Betrachtung der Zelle als einer, mit chemischen und physikalisch-chemischen Mitteln arbeitenden, Maschine nirgends zu Problemen führt, welche die Annahme anderer als bekannter Kräfte unvermeidlich erscheinen ließen.“

---

Die lebenden Zellen sind allseits von Flüssigkeit umgeben. Die Zellen des tierischen Organismus sind umspült von der sogenannten Gewebsflüssigkeit, und außerdem umsponnen von einem dichten Netz von Blut- und Lymphkapillaren. Einzellige Organismen vermögen nur in einer flüssigen Umgebung ihre Lebensäußerungen zu entfalten; werden sie aus derselben entfernt, so sterben sie entweder rasch ab, oder nehmen Dauerformen an, in denen das Leben gewissermaßen schlummert.

Zwischen den Zellen und der sie umgebenden Flüssigkeit finden enge Wechselbeziehungen statt. Dieselben sind teils chemischer, teils physikalischer Natur. Die, die Zellen, sowohl die frei lebenden, einzelligen Organismen, wie die Zellen des tierischen Organismus, umgebenden, Flüssigkeiten sind als Salzlösungen zu betrachten. In destilliertem Wasser sterben nackte lebende Zellen mehr oder minder rasch ab. Sie nehmen Wasser zwischen ihre kleinsten Teilchen auf, vermehren dadurch ihr Volumen, „quellen“, und verlieren schließlich die für die Erhaltung des Lebens notwendige Struktur. Bringt man umgekehrt tierische oder pflanzliche Zellen in eine Salzlösung von stärkerem Prozentgehalt, so tritt Wasser aus dem Protoplasma der Zellen in die umgebende Salzlösung heraus, die Zelle verliert an Volumen, sie „schrumpft“. Wenn die Schrumpfung einen erheblicheren Grad erreicht hat, stirbt die Zelle ab. Die Schrumpfung erfolgt dadurch, daß Wasserteilchen aus dem Protoplasma in die Salzlösung hinaus, und nicht umgekehrt Salzteilchen in die Zellen hinein wandern. Wäre letzteres möglich, so würde bald die Konzentration der Salzteilchen in dem Zellinneren der in der umgebenden Flüssigkeit gleich sein, und es läge kein Grund zur Schrumpfung vor. Daß Schrumpfung stattfindet, ist ein Beweis dafür, daß die lebende Zelle für Wasser leicht, für Salze aber nicht, oder nur schwer, durchgängig ist. Es könnte auf den ersten Blick befremdend erscheinen, daß Stoffe, die wir als leicht diffusibel zu bezeichnen gewöhnt sind, wie NaCl, KJ, $KNO_3$ etc., nicht in das Innere der Zellen eindringen sollen. Jene Bezeichnung der leichten Diffusibilität haben wir aber hergenommen von Versuchen an nicht organisiertem Material, bezw. an abgestorbenen tierischen Membranen, nicht an lebenden Zellen. Daß letztere tatsächlich für Salze schwer oder gar nicht diffusibel sind, wird zur Evidenz durch die chemische Analyse erwiesen. Die roten Blutkörperchen zahlreicher Säugetiere besitzen keine Spur von Chlornatrium, wiewohl sie beständig in einer, ca. 0,5 Proz. NaCl enthaltenden, Lösung, dem Blutplasma, schwimmen. Umgekehrt weisen die roten Blutkörperchen einen beträchtlichen Gehalt an Kalisalzen auf, während das Plasma nur

Spuren von Kalium führt. Ganz ähnlich verhalten sich die Muskelzellen, ja alle Zellen parenchymatöser Organe, gegenüber der Lymph- und Blutflüssigkeit, bezw. gegenüber den von ihnen produzierten Sekreten.

Wir sehen also in destilliertem Wasser bezw. in sehr verdünnten Salzlösungen die Zellen quellen, in konzentrierten schrumpfen, indem Wasserteilchen dahin wandern, wo Salzteilchen in größerer Konzentration vorhanden sind. Wir sprechen nach alter Gewohnheit von einem „Wasseranziehungsvermögen" der Salze. Dieses Wasseranziehungsvermögen soll nicht ein chemisches sein; eine physikalische Vorstellung können wir uns auch nicht von ihm machen; es ist vielmehr ein durchaus mystischer Begriff, der denn auch von der neueren physikalischen Chemie fallen gelassen worden ist. Wir sagen jetzt: Der **„osmotische Druck"** (über dessen Ursachen siehe später!) ist verschieden in der NaCl-Lösung und in dem protoplasmatischen Inhalt der Zelle. Die Zelle ist von einer „semipermeablen" Membran umgeben, d. h. von einer Membran, die für $H_2O$-Molekel, aber nicht für Salzmolekel durchlässig ist. Wo Lösungen verschiedenen osmotischen Druckes in Berührung kommen, sucht sich der Druck in beiden auszugleichen. Dies erfolgt hier dadurch, daß so lange $H_2O$-Molekel aus dem Zellinhalt heraustreten, bis der Zellinhalt den gleichen osmotischen Druck besitzt wie die umgebende NaCl-Lösung.

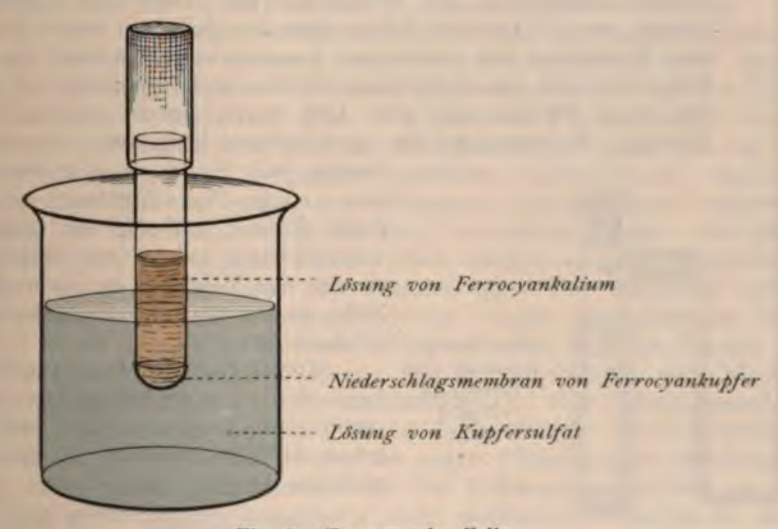



Fig. 1. Traubesche Zelle.

Der erste, der semipermeable Membranen künstlich erzeugte, war Traube. Traube brachte Lösungen von Stoffen, die miteinander Fällungen geben, in Berührung: an der Berührungsstelle bildete sich eine Niederschlagsmembran, die für Wasser leicht durchgängig, für die Membranbildner dagegen, sowie für gewisse andere Stoffe, undurchgängig war. Traube füllte die Lösung des einen Membranbildners, z. B. eine 2,4 % Ferrocyankaliumlösung, in ein oben abschließbares, unten offenes Glasrohr, und stellte das Glasrohr mit dem unteren, offenen Ende in eine Lösung von 2,8 % essigsaurem Kupferoxyd: sofort verschloß sich das untere Ende des Glasröhrchens mit einer Niederschlagsmembran von Ferrocyankupfer. Diese erwies sich für $H_2O$ durchgängig, für die

Membranbildner undurchgängig, ebenso aber auch undurchgängig für schwefelsaures Ammoniak und für salpetersauren Baryt (dagegen nicht für Chlorkalium). Diese berühmten TRAUBEschen Zellen (siehe Figur 1), mittels deren TRAUBE das Verhalten der natürlichen Zellen (z. B. bezüglich des Zellwandwachstums) nachahmen wollte, zeigen in Wasser eine Vergrößerung ihres Volumens, genau wie tierische oder pflanzliche Zellen, die man in destilliertes Wasser gebracht hat. Sind die Zellen, wie z. B. die Pflanzenzellen, von einer resistenten Membran umgeben, so wird die Vergrößerung unmöglich gemacht, dafür aber ein Druck gesetzt, der sogenannte „Turgor" der Pflanzenzellen, der ganz beträchtliche Werte erreichen kann. TRAUBE vermochte diesen, von Salzlösungen ausgeübten, sogenannten „osmotischen Druck" wegen der Nachgiebigkeit seiner Niederschlagsmembranen der Größenordnung nach nicht zu bestimmen. Dies gelang erst PFEFFER, indem er die Niederschlagsmembran in einer widerstandsfähigen, im übrigen aber porösen Wand sich bilden ließ. PFEFFER benutzte Thonzellen von 46 mm Höhe, 16 mm Durchmesser und $1\,^1/_4$—2 mm Wandstärke (siehe Figur 2). Diese Zellen wurden mit Ferrocyankaliumlösung gefüllt und in eine Kupfersulfatlösung versenkt. Es bildete sich an der Innenwand der Zelle eine Niederschlagsmembran von Ferrocyankupfer, die für Wasser durchlässig, für Rohrzucker und viele Salze undurchgängig war. PFEFFER füllte nun die Zelle mit einer Zucker- oder Salzlösung von bestimmter Konzentration, verband sie seitlich mit einem Quecksilbermanometer, und verschloß sie oben fest, nach Verdrängung aller Luft durch die zu untersuchende Lösung. Er verwandte ein geschlossenes Manometer von engem Lumen, wie Fig. 2 es zeigt, bei dem eine starke Verschiebung in dem engen Rohr C mit einer nur geringen Verschiebung bei B verbunden ist, so daß das Volumen im Inneren der Zelle nur sehr geringe Änderungen erfahren kann.




Fig. 2. PFEFFERsche Zelle.

Der Druck im Manometer stieg nun beim Einbringen selbst stark verdünnter Lösungen zu beträchtlichen Höhen. So betrug der „osmotische Druck" von

| | | |
|---|---|---|
| 1 % Gummi-Lösung | 72 mm Hg. | |
| 1 % Dextrin-Lösung | 166 „ „ | |
| 1 % Rohrzucker-Lösung | 471 mm Hg. | |
| 1 % Salpeter-Lösung | 1780 „ „ | (also über 2 Atmosphären Druck.) |
| 1 % Kaliumsulfat-Lösung | 1930 „ „ | |

PFEFFER brachte ferner in die Zellen 1 %, 2 %, 4 %, 6 % Lösung von Rohrzucker, und erhielt hierbei folgende Zahlen:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bei 1 % | Rohrzuckerlösung | 532 | mm Hg. Druck |
| „ 2 % | „ | 1016 | „ „ „ |
| „ 4 % | „ | 2082 | „ „ „ |
| „ 6 % | „ | 3075 | „ „ „ |

Die gefundenen Druckwerte verhalten sich annähernd genau wie 1:2:4:6. Es ergab sich also das wichtige Resultat, daß der Druck der Konzentration der Lösung proportional steigt.

Weiterhin verglich PFEFFER die Druckhöhen einer 1 % Rohrzuckerlösung bei verschiedener Temperatur. Er fand

| | | | |
|---|---|---|---|
| bei | 6,8 ° C | 505 | mm Hg. |
| „ | 13,2 ° C | 521 | „ „ |
| „ | 13,8 ° C | 522 | „ „ |
| „ | 14,2 ° C | 531 | „ „ |
| „ | 22,0 ° C | 548 | „ „ |

Die Druckhöhe stieg also regelmäßig mit steigender Temperatur.

Die Experimente PFEFFERS sind von der größten Bedeutung, weil sie die ersten, und auch fast einzigen, direkten Messungen des osmotischen Druckes sind. Die Herstellung brauchbarer Zellen ist technisch schwierig, was wohl der Hauptgrund dafür ist, daß die PFEFFERschen Versuche so selten wiederholt worden sind. Ein Übelstand besteht ferner darin, daß die PFEFFERschen Membranen nur ganz wenigen Stoffen gegenüber (z. B. dem Rohrzucker) wahrhaft semipermeabel sind. Für Salzmolekel sind sie nur zum Teil undurchgängig; und selbst für schwerdurchgehende Salze werden sie bei höheren Drucken durchlässig.

Es gibt nun aber eine Anzahl Methoden, die den osmotischen Druck indirekt zu messen erlauben. Dieselben sind teils physiologische, teils physikalische. Die erste physiologische hat uns DE VRIES in seiner berühmten Arbeit: „Zur Analyse der Turgorkraft“ kennen gelehrt. In den Pflanzen sind die lebenden Zellen nicht wie bei den Tieren von einem, mit Flüssigkeit gefüllten, Röhrensystem umgeben, sondern zum Teil von einem, mit Flüssigkeit imprägnierten, Leitgewebe, zum Teil von, mit Wasserdampf erfüllten, Interzellularräumen. Der Inhalt der Zellen enthält reichlich Salze. Diese ziehen aus dem umgebenden Wasser bezw. Wasserdampf $H_2O$-Molekel an. Der Zellinhalt würde quellen, wenn er nicht in unnachgiebige Wände eingeschlossen wäre. So übt er auf die Zellwand einen Druck aus, den man als Turgor der Pflanzenzellen zu bezeichnen pflegt. Die Zellwand besteht aus Cellulose. Sie ist für Zucker, Salze etc. leicht durchlässig. Der Cellulosemembran liegt das Protoplasma prall an. Die äußerste Schicht des Protoplasmas ist zu einem besonderen Häutchen, der sogen. Plasmahaut, differenziert. Diese ist so dünn, und schmiegt sich der Zellmembran so eng an, daß sie unter gewöhnlichen Umständen nicht sichtbar ist. Sie ist für Salze wie für Zuckerarten sehr schwer durchgängig. Bringt man nun Pflanzenzellen in eine konzentrierte Salzlösung, so treten Wassermolekel aus dem Zellprotoplasma aus so lange, bis der osmotische Druck im Inneren der Zellen dem in der umgebenden Flüssigkeit gleich ist. Durch Austritt von Wasser nimmt aber das Volumen des Zellinhaltes ab. Das Protoplasma zieht sich mit seiner Plasmahaut von der Zellwand zurück, zunächst nur an den Ecken, später fast im ganzen Umfang der Zellwand, an der es nur noch an einigen Stellen durch Stränge angeheftet bleibt. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Plasmolyse**. Das Zurückziehen der Plasmahaut von der Zellwand in seinen ersten Anfängen ist besonders gut an Zellen mit gefärbtem Zellinhalt, z. B. den Oberhautzellen der Blattunterseite von Tradescantia discolor, zu beobachten. DE VRIES brachte Tradescantiazellen in verschieden konzentrierte Lösungen von Rohrzucker.

In den starken Konzentrationen war die Plasmolyse sehr stark; mit der Abnahme der Konzentration wurde sie schwächer. Schließlich fand sich eine Konzentration, in der nach 3 Stunden eben gerade der Beginn der Plasmolyse bemerkbar war; in einer, um weniges schwächeren, Lösung blieben die Zellen dauernd unverändert: es herrschte also in dem Zellinneren und der umgebenden Flüssigkeit der gleiche osmotische Druck (Fig. 3). De Vries brachte ferner Tradescantiazellen, die von der gleichen Stelle eines Blattes stammten, einerseits in verschieden konzentrierte Lösungen von Rohrzucker, andererseits in solche von Kalisalpeter, und bestimmte von beiden diejenigen Konzentrationen, die eben gerade beginnende Plasmolyse verursachten. Diese Lösungen haben also beide dem Zellinhalt gegenüber einen etwas höheren osmotischen Druck — untereinander müssen sie natürlich den gleichen osmotischen Druck besitzen. Solche Lösungen nannte De Vries isotonische Lösungen. Mit Rohrzucker bezw. Kalisalpeterlösungen verglich De Vries dann weiter Lösungen von $NaNO_3$, KCl, NaCl, $K_2SO_4$, $MgSO_4$ etc. De Vries gibt die Konzentrationen seiner Lösungen nicht in Gewichtsprozenten, sondern in Teilen von Normallösungen an. Eine 0,10 Normal $KNO_3$-Lösung (Molgew. 101) ist = 1,01 %; eine 0,13 n $KNO_3$-Lösung = 1,31 % etc.

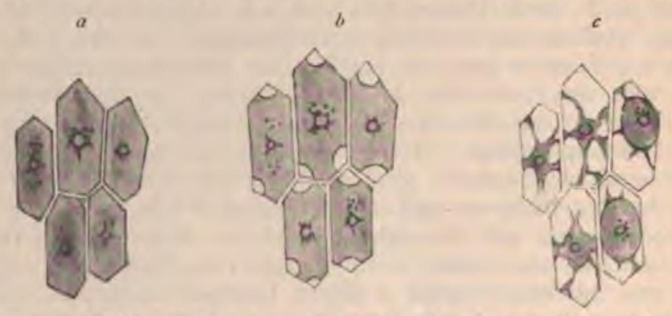


Fig. 3. Tradescantiazellen. *a* normal, *b* beginnende Plasmolyse, *c* starke Plasmolyse.

De Vries fand als plasmolytische Grenzkonzentration für $KNO_3$ eine 0,13 Normallösung. Mit der 0,13 n $KNO_3$-Lösung erwies sich als isotonisch eine 0,13 n $NaNO_3$-Lösung, 0,13 n KCl-Lösung, 0,13 n NaCl-Lösung. Es ergab sich also das wichtige Gesetz: Von, der gleichen chemischen Gruppe zugehörigen, Körpern besitzen solche Lösungen den gleichen osmotischen Druck, die in demselben Volumen die gleiche Anzahl Molekel gelöst enthalten; oder kurz ausgedrückt: Äquimolekulare Lösungen besitzen den gleichen osmotischen Druck.

Mit der $KNO_3$-Lösung als Basis verglich De Vries verschiedenartige andere Körper. So zunächst indifferente organische Stoffe (nicht säure- bezw. salzartiger Natur), z. B. Zuckerarten. Mit einer 0,13 n. $KNO_3$-Lösung erwies sich isotonisch eine 0,22 n Rohrzuckerlösung sowie eine 0,22 n Invertzuckerlösung. Also auch hier finden wir das Gesetz bestätigt, daß von, der gleichen chemischen Gruppe zugehörigen, Körpern äquimolekulare Lösungen isotonisch sind. Andererseits zeigt sich, daß Zuckerarten und Salze aus einwertigem Metall und einwertiger Säure bei gleicher molekularer Konzentration einen verschiedenen osmotischen Druck ausüben. Der osmotische Druck der $KNO_3$ etc. -Lösungen ist offenbar größer als der äquimolekularer Rohrzucker etc. -Lösungen; und zwar ist das Verhältnis wie 0,22 : 0,13, oder abgerundet wie 3 : 2.

De Vries nannte die Zahlen 3 und 2 „Isotonische Koeffizienten“. Er bestimmte sie, immer von dem Kalisalpeter ausgehend, und diesem — um auf ganze Zahlen abrunden zu können — den Koeffizienten 3 gebend, für:

| | |
|---|---|
| Indifferente organische Verbindungen . . . . . . . . . | = 2 |
| Salze aus 1 wertigem Metall Me' und 1 wertiger Säure Ac' | = 3 |
| Salze $(Me')_2 \cdot Ac''$ (aus 1 wert. Me und 2 wert. Ac) . . . | = 4 |
| Salze $(Me')_3 \cdot Ac'''$ (aus 1 wert. Me und 3 wert. Ac) . . . | = 5 |
| Salze $Me'' \cdot Ac''$ (aus 2 wert. Me und 2 wert. Ac) . . . . | = 2 |
| Salze $Me'' \cdot (Ac')_2$ (aus 2 wert. Me und 1 wert. Ac) . . . | = 4,3 |

Eine Erklärung der Bedeutung dieser „isotonischen Koeffizienten“ hat De Vries nicht gegeben. Sie ist erst durch die neuen physikalisch-chemischen Theorien der Lösungen klar geworden. Wie wir weiter unten sehen werden, geben die isotonischen Koeffizienten den Grad des Zerfalles der Verbindungen in Ionen an. De Vries hat, wie oben bemerkt, die von ihm experimentell gefundenen Werte, den Koeffizient für $Me' \cdot Ac' = 3$ zu Grunde legend, auf ganze Zahlen (mit Ausnahme des Koeffizienten für $Me'' \cdot (Ac')_2$) abgerundet. Die genauen Zahlen sind für

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rohrzucker . . . . | 1,88 | Kaliumacetat . . . | 3,00 |
| Invertzucker . . . | 1,88 | Kaliumsulfat . . . . | 3,90 |
| Kaliumnitrat . . . | 3,00 | Kaliumcitrat . . . . | 5,01 |
| Natriumnitrat . . . | 3,00 | Magnesiumsulfat . . | 1,96 |
| Chlorkalium . . . . | 3,00 | Magnesiumchlorid . . | 4,33 |
| Chlorammonium . . | 3,00 | | |

Diese Zahlen stimmen mit der Theorie der elektrolytischen Dissoziation bezw. mit den, nach physikalischen Methoden gefundenen, Werten weit besser überein, als die von De Vries willkürlich abgerundeten Zahlen. Die große Bedeutung der De Vriesschen Arbeit liegt nicht so sehr in der Aufstellung der isotonischen Koeffizienten, als in dem, durch eine sehr genaue Methode erbrachten, Nachweis, daß von, der gleichen chemischen Gruppe zugehörigen, Körpern äquimolekulare Lösungen den gleichen osmotischen Druck ausüben, und daß zwischen den Körpern zweier verschiedener Gruppen bestimmte zahlenmäßige Beziehungen obwalten.

Fassen wir noch einmal die wichtigen allgemeinen Ergebnisse der experimentellen Bestimmungen Pfeffers und De Vries' zusammen, so ergeben sich folgende Gesetze:

1. Der osmotische Druck nimmt (bei gleichem Volumen und gleicher Temperatur) proportional der Konzentration zu. (Pfeffer).

2. Der osmotische Druck nimmt (bei gleichem Volumen und gleicher Konzentration) proportional der Temperatur zu. (Pfeffer).

3. Lösungen, die in dem gleichen Volumen des Lösungsmittels die gleiche Anzahl Molekel (der gleichen chemischen Gruppe zugehöriger Körper) gelöst enthalten, üben den gleichen osmotischen Druck aus. (De Vries).

Diese Gesetze bieten eine vollkommene Analogie der bekannten Gasgesetze. Diese Analogie hat zuerst van't Hoff in ihrer Tragweite erkannt und auf derselben seine berühmte **„Theorie der Lösungen“** aufgebaut. Es hat hier die biologische Forschung der physikalischen Chemie die größten Dienste geleistet, indem die Pflanzenphysiologen Pfeffer und De Vries das Material lieferten, mit welchem van't Hoff seine Theorie zahlenmäßig stützen konnte.

Die VAN'T HOFFsche Theorie der Lösungen besagt:

In einer wässerigen Lösung verhält sich der gelöste Stoff ganz wie ein Gas. Der in einem bestimmten Raumteil Wasser gelöste Stoff übt denselben „osmotischen Druck“ aus, den er als „Gasdruck“ ausüben würde, wenn er in dem gleichen Volumen als Gas enthalten sein würde. Für die Lösungen gelten die bekannten Gasgesetze, indem man nur an Stelle von „Gasdruck“ osmotischen Druck zu setzen hat.

Nach den Anschauungen der Physik sind die Molekel eines Gases in beständiger Bewegung begriffen. Ist das Gas in einem abgeschlossenen Raum mit festen Wänden enthalten, so prallen fortwährend Molekel in geradliniger Bewegung an die Wände an und üben so auf dieselben einen Druck aus. Ganz ähnlich sind in einer wässerigen Lösung die gelösten Teilchen in fortwährender Bewegung begriffen. Schichtet man vorsichtig auf eine konzentrierte Lösung eines gefärbten Salzes (z. B. Kupfersulfat) destilliertes Wasser, so fängt die anfangs scharfe Grenze zwischen den beiden Flüssigkeiten bald an, sich zu verwischen; die Salzmolekel steigen, entgegen der Schwere, vermöge des ihnen innewohnenden Bewegungstriebes, in der Wasserschicht empor, und nach einiger Zeit ist eine gleichmäßig gefärbte Lösung entstanden, d. h. die Salzmolekel haben sich, infolge ihres Wanderungsvermögens, in der Flüssigkeit vollkommen gleichmäßig verteilt. Diesen Vorgang nennen wir Diffusion. Er ist ganz analog der Diffusion der Gase, die sich nach künstlicher Sonderung (z. B. Wasserstoff über Sauerstoff geschichtet), binnen kurzer Zeit vermöge ihres Wanderungstriebes gegenseitig durchdringen. Schiebt man nun zwischen einer Salzlösung und dem destillierten Wasser eine feste Wand ein (siehe Fig. 4), die für Wasser leicht durchlässig, für die Salzmolekel aber undurchgängig, also „semipermeabel“ ist, so werden die Salzteilchen, vermöge der, ihnen innewohnenden, Kraft, ähnlich wie Gasmolekel, an die Wand anschlagen und auf dieselbe einen Druck ausüben: die Wand wird gehoben werden, und Wasser wird zu der Salzlösung treten. Dies kann man verhindern, wenn man auf die Scheidewand einen Druck ausübt. Es wird kein Wasser zu der Salzlösung hinzutreten, wenn der Druck dem, von den Salzmolekeln ausgeübten, Drucke gleich ist. Damit ist uns ein Mittel gegeben, den osmotischen Druck einer Salzlösung zu messen, wie das von PFEFFER nach der oben geschilderten Methode geschehen ist.

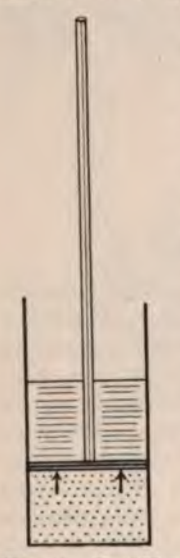


Fig. 4. Zur Verdeutlichung des osmotischen Druckes.

Der osmotische Druck wird also erzeugt, nicht durch ein rätselhaftes Wasseranziehungsvermögen der Salzmolekel, sondern durch die, den letzteren innewohnende, lebendige Kraft. Die Salzmolekel in der Lösung üben den gleichen Druck aus, als ob sie in einem, der Lösung an Volumen gleichen, leeren Raum als Gasmolekel enthalten wären.

Dies läßt sich zahlenmäßig erweisen. PFEFFER hatte gefunden, dass 1% Rohrzuckerlösung bei 6,8° C. einen osmotischen Druck = 0,664 Atmosphären ausübt. — 100 g einer 1% Rohrzuckerlösung besitzen ein Volumen von 100,6 ccm. — Welchen Druck würde nun 1 g Zucker, falls wir denselben bei 6,8° vergasen könnten, in Gasform ausüben, wenn

das Volumen des entstandenen Gases 100,6 ccm betrüge? — Dies läßt sich auf folgende Weise berechnen: Nach dem AVOGADROschen Gesetze befinden sich von den verschiedenen Gasen bei gleicher Temperatur und gleichem Druck in demselben Volumen die gleiche Anzahl Molekel. 1 g-Molekel nimmt nun bei 0° und einer Atmosphäre Druck ein Volumen von 22,4 Litern ein. (1 Liter Wasserstoff wiegt nämlich bei 0° C. und 760 mm Druck 0,09 g. Wasserstoff hat das Molekulargewicht 2,016; 1 Grammmolekel Wasserstoff wiegt also 2,016 g. Wenn nun 0,09 g bei 0° und 760 mm Druck in 1 Liter enthalten sind, so sind 2,016 g in $\frac{1 \cdot 2{,}016}{0{,}09} =$ 22,4 Litern enthalten. Wie von Wasserstoff, nimmt von jedem beliebigen Gase 1 Grammolekel bei 0° C. und 760 mm Druck ein Volumen von 22,4 Litern ein, also auch ein Grammolekel Rohrzucker.) Das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist 342; ein Grammolekel Rohrzucker also = 342 g. Wenn nun 342 g Rohrzucker bei 0° und einer Atmosphäre Druck ein Volumen von 22,4 Litern einnehmen, so nimmt 1 g ein Volumen von $\frac{22 \cdot 4}{342} = 65{,}5$ ccm ein. Wir wollen aber wissen, welcher Druck ausgeübt wird, wenn 1 g Rohrzucker nicht in einem Volumen von 65,5 ccm, sondern von 100,6 ccm enthalten ist. Eine Atmosphäre ist der Druck bei 65,5 ccm Volumen; bei 1 ccm Volumen müßte er 65,5 mal größer sein, = 1·65,5 Atm.; bei 100,6 ccm Volumen 100,6 mal so klein, $= \frac{1 \cdot 65{,}5}{100{,}6} = 0{,}651$ Atmosphären. Dies wäre der Druck einer 1 % Zuckerlösung bei 0° C. Bei 6,8° C. ist der Druck = 0,651. $(1 + \frac{1}{273} 6{,}8)$ Atm. $\left(\frac{1}{273}\right.$ ist der Ausdehnungskoeffizient der Gase für 1 ° C). $\left.0{,}651. \; (1 + \frac{6{,}8}{273}\right)$ ist = 0,667. Also ist der Druck von 1 g Rohrzucker, in einem Raum von 100,6 ccm vergast gedacht, bei 6,8° C. = 0,667 Atm. Dies stimmt sehr genau mit dem, von PFEFFER gefundenen, osmotischen Drucke einer 1 % Rohrzuckerlösung = 0,664 Atm. überein.

Die bekannten Gasgesetze lassen sich ohne weiteres auf Lösungen übertragen, indem man nur für „Gasdruck" osmotischen Druck setzt.

1. Das BOYLE-MARIOTTEsche Gesetz besagt: Der Gasdruck ist bei gleicher Temperatur der Anzahl der in einem bestimmten Volumen enthaltenen Molekel proportional. Für Lösungen lautet es: Der osmotische Druck ist bei gleicher Temperatur proportional der Anzahl der, in einem bestimmten Volumen der Lösung enthaltenen, Molekel.

2. Das GAY-LUSSACsche Gesetz lautet: Der Gasdruck ist bei gleichem Volumen der Temperatur proportional. Für Lösungen gilt: Der osmotische Druck ist bei gleichem Volumen der Temperatur proportional.

3. Nach dem AVOGADROschen Gesetz ist der Gasdruck allein abhängig von der Zahl, nicht von der Natur, der Gasmolekel. Gasmengen, die in gleichem Volumen im Verhältnis der Molekulargewichte enthalten sind, üben, bei gleicher Temperatur, denselben Gasdruck aus. Für Lösungen gilt: Mengen gelöster Stoffe, welche in dem gleichen Volumen Lösungsmittel im Verhältnis ihrer Molekulargewichte enthalten sind, üben, bei gleicher Temperatur, denselben osmotischen Druck aus.

Hier müssen wir jedoch eine Einschränkung machen. Das AVOGADROsche Gesetz gilt für alle Gase — mit wenig Ausnahmen —; in Bezug auf Lösungen gilt es immer nur für die, ein und derselben

chemischen Gruppe zugehörigen, Körper; streng genommen, gilt es nur für die indifferenten (nicht Säure-, Basen- oder Salz-artigen) organischen Verbindungen. Der Grund dieser scheinbaren Ausnahme soll sofort klar gelegt werden.

Van't Hoff hatte die allgemeine Gasgleichung aufgestellt:

$$P \cdot V = K \cdot T$$

in welcher P = Gasdruck, V = Volum, und T = absolute Temperatur, mit einander in Beziehung gesetzt werden. K = Konstante. Diese Gleichung gilt auch für Lösungen, indem nur für Gasdruck osmotischer Druck zu setzen ist. Van't Hoff hatte aber erkannt, daß die Gleichung rein nur für indifferente organische Stoffe gilt. Für andere Stoffe ist zu K ein Koeffizient hinzuzufügen, der z. B. für Salze aus einwertigen Metallen und einwertigen Säuren annähernd = 2 ist.

Die Erklärung dieses Verhaltens gab Arrhenius durch seine berühmte Theorie der **elektrolytischen Dissoziation.**

Wenn ein Gas eine ähnliche Abweichung von dem Avogadroschen Gesetz zeigt, so befindet es sich nach einer allgemein akzeptierten Theorie in dissoziiertem Zustande. So dissoziiert z. B. Phosphorpentachlorid bei der Vergasung in Chlor- und Phosphortrichlorid, das Jodmolekül ist bei hoher Temperatur in Einzelatome zerspalten. Der Gasdruck ist entsprechend der Spaltung der Molekel in Teilmolekel bezw. Atome größer. Es stellte sich nun heraus, daß diejenigen Stoffe, die von dem Van't Hoffschen Gesetze Abweichungen zeigen, sämtlich elektrische Leiter zweiter Klasse, sogenannte Elektrolyte, darstellen, während die indifferenten organischen Verbindungen, die dem Gesetze genau folgen, sämtlich Nicht-Elektrolyte sind. — Man teilt die, die Elektrizität leitenden, Körper bekanntlich ein in Leiter 1. Klasse, (die Metalle), und Leiter 2. Klasse (Salze in gelöstem und geschmolzenem Zustand, wässerige Lösungen von Basen und Säuren). Die Elektrolyte leiten den Strom in der Weise, daß der Elektrolyt dabei gespalten wird, indem der Wasserstoff der Säuren bezw. das Metall der Basen und Salze von der positiven Elektrode (Anode) zu der negativen Elektrode (Katode) die sauren Radikale, die Halogene, die Hydroxylgruppen der Basen, von der Katode zur Anode wandern. Diese Anteile werden Ionen genannt; und zwar die mit positiver Elektrizität geladenen, von der Anode zur Katode gehenden, „Anionen", die negativ elektrischen, von der Katode zur Anode gehenden „Kationen".

Arrhenius stellte nun 1887 die Theorie auf, daß die größere oder geringere elektrolytische Leitfähigkeit ausschließlich von der Eigenschaft gewisser Substanzen abhängt, in ihren Lösungen zu einem größeren oder geringeren Teil ihrer Gesamtmolekelzahl in freie Ionen gespalten zu sein. HCl, KOH, KCl, die die größte elektrolytische Leitfähigkeit besitzen, sollen in verdünnten Lösungen vollständig in ihre Ionen zerfallen sein. Dies erscheint auf den ersten Blick überraschend; ja es scheint ein direkter Widerspruch darin zu liegen, daß Verbindungen, deren Atome die größte Affinität zu einander besitzen, wie HCl, KOH, KCl, in ihren Lösungen in, frei nebeneinander bestehende, Ionen zerfallen seien. Der Widerspruch ist aber nur ein scheinbarer. Man hat bei dem Begriff der chemischen Affinität zu unterscheiden zwischen Stabilität der Verbindung und zwischen Reaktionsfähigkeit der Verbindung. H und Cl, K und Cl, K und OH sind gar nicht besonders fest an einander gebunden. Der Austausch von H in HCl gegen Metalle, von OH in KOH gegen Säureradikale, von K in KCl gegen andere Metalle erfolgt bekanntlich

außerordentlich leicht. Dagegen ist im Methan der Wasserstoff sehr fest an den Kohlenstoff gebunden, da er nur durch sehr energische Eingriffe von diesem loszutrennen ist. Es sind gerade die inaktiven chemischen Verbindungen (die Nichtelektrolyte) aus Elementen zusammengesetzt, welche zu einander große Affinität besitzen. Umgekehrt sind die Elektrolyte sehr reaktionsfähige Substanzen; die elektrolytische Dissoziation geht der chemischen Aktivität parallel; daher können in den Elektrolyten die Ionen nicht fest aneinander gebunden sein.

Es weisen auch viele andere chemische, sowie physiologische, Tatsachen auf die Existenz von freien Ionen in den Lösungen von Elektrolyten hin. Silbernitrat ist ein Reagens für Chlor-Ionen. Alle Metallchloride, und ihnen analoge Chlorverbindungen, geben einen Niederschlag von Chlorsilber, dagegen geben die Oxysäuren des Chlors, sowie die Chloressigsäuren keine Reaktion mit Silbernitrat; denn in der Chlorsäure haben wir kein Ion Cl sondern das Ion $ClO_3$—, in der Chloressigsäure das Ion ClOO—. Das Silbernitrat ist also kein Reagens für Chlor, sondern für Cl-Ionen, und dasselbe gilt für alle ähnlichen Reagentien. — Die spezifischen physiologischen Wirkungen von Elektrolyten sind ebenfalls von den Ionen, nicht von den Verbindungen als solchen, bedingt. So besitzen z. B. das Eisenchlorid, Eisensulfat, Eisenphosphat, Eisenkarbonat etc. sämtlich die spezifische, durch das Ion Fe bedingte, Eisenwirkung. Die Wirkung des Cyankaliums beruht auf der spezifischen Wirkung des Ions CN. Das Ferrocyankalium läßt nichts von einer Fe-Wirkung, und ebensowenig von einer CN-Wirkung erkennen, weil in ihm keine Fe- und keine CN-Ionen, sondern die Ionen K und $Fe(CN)_6$ vorhanden sind.

Die direkte Messung des osmotischen Druckes nach der PFEFFERschen Methode ist, wie oben auseinandergesetzt, technisch schwierig, und außerdem nur für solche Stoffe durchführbar, für die wir wahrhaft semipermeable Membranen herstellen können. Es gibt aber, wie erwähnt, indirekte Methoden zur Messung des osmotischen Druckes; und zwar teils physiologische, teils physikalische. Eine physiologische Methode, die der Plasmolyse, hat uns DE VRIES kennen gelehrt; weitere physiologische Methoden sollen weiter unten besprochen werden. Die physikalischen indirekten Methoden sind weit leichter durchführbar, und zudem noch genauer als die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes mittels semipermeabler Membranen. Sie beruhen darauf, daß man die Arbeit mißt, die zur Trennung des Lösungsmittels von dem gelösten Stoff notwendig ist. Diese Trennung kann man vollführen: 1. durch Verdampfung des Lösungmittels; 2. durch Ausfrierenlassen des Lösungsmittels. Der Siedepunkt des Wassers wird erhöht, wenn man feste Substanzen in ihm auflöst, und zwar bewirken solche Mengen verschiedener Substanzen die gleiche Siedepunktserhöhung, die im Verhältnis ihrer Molekulargewichte stehen. Solche Lösungen bezeichnen wir als äquimolekulare Lösungen: von diesen wissen wir aber, daß sie den gleichen osmotischen Druck besitzen.

Umgekehrt wird der Gefrierpunkt des Wassers erniedrigt, wenn feste Substanzen in ihm aufgelöst werden; und zwar führen wiederum äquimolekulare Lösungen die gleiche Gefrierpunktserniedrigung herbei.

Die Bestimmung der **Gefrierpunktserniedrigung** ist leichter genau durchzuführen, als die Bestimmung der Siedepunktserhöhung. Es sind daher Gefrierpunktserniedrigungsbestimmungen in großer Zahl und mit großer Genauigkeit ausgeführt worden. Der erste, der hierbei be-

stimmte Gesetzmäßigkeiten aufdeckte, war RAOULT. Er fand, daß der Gefrierpunkt proportional der Menge des gelösten Stoffes sinkt. (Die Gefrierpunktserniedrigung bezeichnet man gewöhnlich mit $\Delta$.)

Werden c g Substanz in 1000 g Lösungsmittel gelöst, und wird für diese Lösung die Gefrierpunktserniedrigung $\Delta$ gefunden, so beträgt die Gefrierpunktserniedrigung für 1 g $\frac{\Delta}{c}$. $\frac{\Delta}{c}$ bezeichnet man als die „spezifische Gefrierpunktserniedrigung" der betreffenden Substanz. Hat die Substanz das Molekulargewicht $M$, so bezeichnet man $\frac{\Delta \cdot M}{c}$ als „molekulare Gefrierpunktserniedrigung".

Es ergab sich nun, daß die molekulare Gefrierpunktserniedrigung aller indifferenten organischen Verbindungen dieselbe ist, und zwar beträgt dieselbe für 1 Grammolekel, in 1 Liter Wasser gelöst, 1,85° C.

Es sind also Lösungen von gleicher Gefrierpunktserniedrigung äquimolekular. Äquimolekulare Lösungen haben aber denselben osmotischen Druck. Folglich besitzen Lösungen von gleicher Gefrierpunktserniedrigung den gleichen osmotischen Druck.

Die Angabe, daß die molekulare Gefrierpunktserniedrigung 1,85° C beträgt, bezieht sich, wie erwähnt, nur auf indifferente organische Verbindungen, also auf Nichtelektrolyte. Für die wässerigen Lösungen von Säuren, Basen und Salzen sind die Gefrierpunktserniedrigungen viel größer, als dem Molekulargewicht entspricht. (Alle diese Substanzen sind Elektrolyte). Die Erklärung gibt die ARRHENIUSsche Hypothese: in verdünnten wässerigen Lösungen sind die Elektrolyte — ganz oder teilweise — in ihre Ionen zerfallen. Die Einzelionen nehmen aber ebensogut wie die nicht-dissoziierten Molekel an dem Zustandekommen des osmotischen Druckes bezw. der Gefrierpunktserniedrigung teil. Die Gefrierpunktserniedrigung (bezw. der osmotische Druck) ist um einen bestimmten Faktor i größer, als dem Molekulargewicht entspricht. Dieser Faktor i gibt an, in welchem Grade die Verbindung in Einzelionen zerfallen ist, und wird daher Dissoziationskoeffizient genannt.

Die Elektrolyte können in je 2, 3, 4 und mehr Ionen zerfallen. So zerfallen Salze aus einwertiger Säure und einwertigem Metall in je zwei Ionen, Salze aus zweiwertiger Säure und einwertigem Metall (oder aus einwertiger Säure und zweiwertigem Metall) in je drei Ionen; Salze aus zweiwertiger Säure und zweiwertigem Metall in je zwei Ionen u. s. f. Der Grad des Zerfalls ist aber nicht etwa für alle Elektrolyte ein gleichmäßiger. Er kann bei gleicher molekularer Konzentration für analog gebaute Verbindungen, z. B. einbasische Säuren, sehr verschieden sein: sehr groß für anorganische Säuren, z. B. Salzsäure, gering für organische Säuren, z. B. Essigsäure. — Ferner ist der Zerfall in Ionen in hohem Maße abhängig von der Konzentration der Lösung. Je verdünnter eine Lösung, desto stärker ist der Dissoziationsgrad. Ein vollständiger Zerfall sämtlicher Molekel in ihre Ionen findet erst bei beträchtlicher Verdünnung statt; und auch hier walten die größten Unterschiede: bei manchen Substanzen ist dieser Zustand bei einer Konzentration von 1 Grammolekel auf 1000 Liter erreicht, bei anderen erst bei unendlicher Verdünnung. — Schließlich ist der Dissoziationsgrad abhängig von der Temperatur. Wir haben also für jeden Elektrolyten nicht ein bestimmtes i, sondern für jede Konzentration, und jede Temperatur, ein verschiedenes i. Für verwandte chemische Stoffe ist i (bei

der gleichen molekularen Konzentration und der gleichen Temperatur) von gleicher Größenordnung. Für KCl, NaCl, $KNO_3$, $NaNO_3$, z. B. ist bei relativ geringer Verdünnung schon Zerfall sämtlicher Molekel in Ionen eingetreten; daher ist für diese vier Substanzen der Dissoziationskoeffizient bei der gleichen molekularen Verdünnung annähernd = 2.

Der Dissoziationskoeffizient i bezeichnet das Verhältnis der Zahl der, jeweilig in der Lösung vorhandenen, Molekel + Teilmolekel (ungespaltenen Molekel + Ionen) zu der Zahl der, in die Lösung gegebenen, Molekel. Letztere wollen wir mit $m_1$, die Gesamtheit der Molekel + Teilmolekel mit $m_2$ bezeichnen.

$$i \text{ ist demnach } = \frac{m_2}{m_1}.$$

Nehmen wir an, daß von den $m_1$, in Lösung gegebenen, Molekeln ein Bruchteil $\alpha$ in Ionen zerfällt, und zwar bestehe jedes Molekül aus n Ionen (KCl z. B. aus 2, $Na_2SO_4$ aus 3), so zerfallen die $\alpha \cdot m_1$ Molekel in $\alpha \cdot m_1 \cdot n$ Ionen. Von nicht gespaltenen Molekeln sind übrig geblieben $m_1 - \alpha \cdot m_1$. Es sind also im ganzen ungespaltene Molekel + Ionen in der Lösung

$$m_1 - \alpha m_1 + \alpha m_1 \cdot n.$$

Die Gesamtzahl der Molekel + Teilmolekel haben wir mit $m_2$ bezeichnet. Es ist also

$$m_1 - \alpha m_1 + \alpha m_1 \cdot n = m_2$$
$$m_1[1 + \alpha(n - 1)] = m_2$$
$$1 + \alpha(n - 1) = \frac{m_2}{m_1}.$$

$\frac{m_2}{m_1}$ haben wir mit i bezeichnet; es ist also

$$1 + \alpha(n - 1) = i.$$

Den Dissoziationskoeffizienten i können wir nun nach zwei Methoden bestimmen: einmal mit der Gefrierpunktserniedrigungsmethode und zweitens durch die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit.

Aus der Gefrierpunktserniedrigung ist i sehr einfach zu berechnen.

Die molekulare Gefrierpunktserniedrigung $\frac{\Delta \cdot M}{c}$ wäre $= 1{,}85^{\circ}$ C, wenn keine Molekel in Teilmolekel zerfallen wären. Sie wird um so größer sein, je stärker dieser Zerfall ist. Das Verhältnis $\frac{\Delta \cdot M}{c} : 1{,}85$ gibt das Verhältnis der Gesamtheit von Molekeln + Teilmolekeln zu den, in Lösung gegebenen, Molekeln an, also das Verhältnis $m_2 : m_1$. Es ist also

$$m_2 : m_1 = \frac{\Delta \cdot M}{c} : 1{,}85$$

$$\frac{m_2}{m_1} \text{ ist aber} = i$$

$$\text{folglich } i = \frac{\Delta \cdot M}{c} : 1{,}85.$$

Für indifferente organische Verbindungen ist für die verschiedensten Konzentrationen $\frac{\Delta \cdot M}{c} = 1{,}85$, also $i = 1$, d. h. es findet gar keine Dissoziation statt.

Für 1 % Lösungen von Elektrolyten (bei 18° C) beträgt i für

| | | | |
|---|---|---|---|
| $KCl = 1{,}82$ | $K_2SO_4 = 2{,}11$ | $KOH = 1{,}91$ | $HNO_3 = 1{,}94$ |
| $NaCl = 1{,}90$ | $K_2CO_3 = 2{,}26$ | $NaOH = 1{,}96$ | $H_2SO_4 = 2{,}06$ |
| $KNO_3 = 1{,}67$ | $Na_2CO_3 = 2{,}18$ | $HCl = 1{,}98$ | $H_3PO_4 = 2{,}32$ |

(Für andere Konzentrationen ist i, wie oben betont, verschieden: für konzentriertere Lösungen wird i kleiner, für verdünntere Lösungen wird es — wegen der Zunahme der Dissoziation mit der Zunahme der Verdünnung — größer).

Aus **Leitfähigkeitsbestimmungen** kann der Dissoziationskoeffizient i in folgender Weise abgeleitet werden. In Lösungen von Elektrolyten wird die Leitung nur durch die Ionen, nicht durch die ungespaltenen Molekel vermittelt; die Leitfähigkeit ist der Anzahl der freien Ionen in der Lösung proportional. Man kann also aus Leitfähigkeitsbestimmungen den Grad der Dissoziation der, in die Lösung gegebenen, Molekel ersehen. Die Leitfähigkeit einer Lösung wird bestimmt durch die Messung des Widerstandes, den die Lösung dem elektrischen Strome entgegensetzt. (Ueber die Ausführung dieser Bestimmungen siehe unten). Die spezifische Leitfähigkeit eines Körpers (l) ist dem Widerstand (w) umgekehrt proportional: $l = \frac{1}{w}$.

Das spezifische Leitvermögen (l), dividiert durch die Zahl der Grammolekel pro 1 Liter (m), wird als molekulare Leitfähigkeit ($\lambda$) bezeichnet:

$$\lambda = \frac{l}{m}.$$

Von der Zahl der, in Lösung gegebenen Molekel ist der Bruchteil $\alpha$ (siehe oben) in Ionen zerfallen. Die molekulare Leitfähigkeit ist diesem Bruchteil proportional:

$\lambda = k \cdot \alpha$ (wo k eine Konstante bedeutet).

In sehr stark verdünnten Lösungen sind sämtliche Molekel in ihre Ionen zerfallen; es ist also $\alpha = 1$. Es ist dann $\lambda_\infty$, das molekulare Leitvermögen bei unendlicher (sehr großer) Verdünnung, $= k \cdot 1 = k$.

Wir haben also die Gleichungen

$$\lambda = k \cdot \alpha$$

$$\lambda_\infty = k$$

$$\text{folglich } \frac{\lambda}{\lambda_\infty} = \frac{k \cdot \alpha}{k} = \alpha.$$

Man erhält also den Dissoziationsgrad einer Lösung, die eine bestimmte Anzahl (m) Grammolekel in 1 Liter enthält, indem man einerseits die molekulare Leitfähigkeit bei dieser Verdünnung, andererseits die molekulare Leitfähigkeit bei unendlicher (i. e. sehr großer) Verdünnung bestimmt, und die erstere durch die letztere dividiert. Viele Substanzen sind bei einer Verdünnung von $\frac{1}{1000}$ Grammolekel auf 1 Liter vollständig in ihre Ionen zerfallen (worauf bei weiterer Verdünnung die molekulare Leitfähigkeit sich naturgemäß nicht mehr ändert).

Bei Verdünnung von $\frac{1}{1000}$ Grammmolekel NaCl auf 1 Liter ist

$$\frac{\lambda}{\lambda_\infty} = \alpha = 0{,}98.$$

Wir hatten oben gefunden

$$1 + (n-1) \cdot \alpha = i.$$

n ist die Anzahl von Ionen, in die ein Molekül zerfallen kann. Diese Anzahl ist in jedem einzelnen Falle bekannt. Man kann also aus obiger Gleichung, wenn $\alpha$ bekannt ist, i berechnen und umgekehrt. Für NaCl ist $n = 2$. Es ist also $1 + (2-1) \cdot \alpha = i$

$$1 + \alpha = i.$$

Wir fanden $\alpha = 0{,}98$, folglich $i = 1{,}98$.

Der Dissoziationskoeffizient für eine 1% Lösung von NaCl ist, wie die oben mitgeteilte Tabelle zeigt, nach der Gefrierpunktsmethode zu 1,90 bestimmt worden. Für eine Lösung von $\frac{1}{1000}$ Grammolekel auf 1 Liter ($= \frac{58{,}5}{1000}$ in 1000 ccm $= 0{,}00585\,\%$) fand man nach der Gefrierpunktsmethode $i = 1{,}98$. Diese Zahl stimmt genau mit der, durch Leitfähigkeitsbestimmung gefundenen, überein. $\alpha$ (und ebenso i) nimmt, wie schon öfter betont, mit steigender Verdünnung zu. In der folgenden kleinen Tabelle ist für NaCl unter I. $\alpha$ durch Leitfähigkeitsbestimmungen gefunden, unter II. aus i, das durch Gefrierpunktsbestimmung ermittelt wurde, berechnet.

| Gehalt von Grammolekeln in 1 Liter | I | II |
|---|---|---|
| 0,1 | 0,84 | 0,841 |
| 0,01 | 0,93 | 0,905 |
| 0,001 | 0,98 | 0,984 |

Die Tabelle zeigt die Zunahme des Dissoziationsgrades mit der Verdünnung, und andererseits die ausgezeichnete Übereinstimmung der, nach zwei ganz verschiedenen Methoden gefundenen, Werte. In dieser Übereinstimmung liegt die stärkste Stütze für die Richtigkeit der Arrheniusschen Dissoziationstheorie.

Jetzt wird auch die Bedeutung von de Vries' isotonischen Koeffizienten klar. Wenn es heißt, Kaliumnitrat besitzt den isotonischen Koeffizienten 3, Rohrzucker den Koeffizienten 2, so bedeutet dies, daß eine $KNO_3$-Lösung (von 0,13 Grammolekel in 1 Liter — s. oben), einen $1\frac{1}{2}$ mal so starken osmotischen Druck ausübt wie eine Rohrzuckerlösung mit gleicher Molekelzahl. Die Ursache hiervon ist, daß die $KNO_3$-Lösung bei der betreffenden Konzentration zum großen Teil in Ionen zerfallen ist, so daß das Verhältnis der Gesamtzahl von ungespaltenen Molekeln + Ionen zu der Zahl der, in Lösung gegebenen, Molekel, (also $m_2 : m_1 = i$) 1,5 beträgt. Die isotonischen Koeffizienten sind also Verhältniszahlen der Dissoziationskoeffizienten bei den betreffenden Konzentrationen. Man erhält aus ihnen direkt i, wenn man den isotonischen Koeffizienten für Rohrzucker = 1 setzt, also die isotonischen Koeffizienten sämtlich mit 2 dividiert. Wie oben schon hervorgehoben, sind die von de Vries experimentell gefundenen Werte für seine isotonischen Koeffizienten genauer als die, von ihm willkürlich vorgenommenen, Abrundungen auf ganze Zahlen.

Durch die neuen Lehren der physikalischen Chemie hat die Chemie, insbesondere die anorganische Chemie, einen ganz außerordentlichen Aufschwung genommen; sie ist aus einer beschreibenden zu einer exakten Wissenschaft geworden. Ein Hauptvertreter der neuen Disziplin, OSTWALD, sagte voraus, daß die Lehren der physikalischen Chemie bald auch für die Physiologie von größter Bedeutung sein würden. Dies hat sich voll bestätigt. Es sind nicht etwa alle physiologischen Vorgänge bei der Resorption, Sekretion und Exkretion durch die Gesetze der Osmose zu erklären (z. B. nicht die Aufsaugung im Darm, oder die Harnausscheidung durch die Niere); aber jene scharf umschriebenen Gesetze geben uns die Möglichkeit, genau festzustellen, welcher Anteil einer Flüssigkeitsbewegung auf osmotische Kräfte zurückzuführen ist, welcher nicht; sie setzen uns ferner in den Stand, zahlenmäßig die Kraftleistung zu bestimmen, mit welcher Zellen aus einer Lösung von niederem osmotischen Druck (Blut) ein Sekret von höherem osmotischen Druck (Harn) absondern.

Der erste, der physikalisch-chemische Probleme an tierischen Zellen studierte, war HAMBURGER. Er benützte als hauptsächliches Objekt zu seinen Untersuchungen die roten Blutkörperchen der Warmblüter. Diese besitzen nicht, wie die Pflanzenzellen, eine Plasmahaut; sie zeigen auch nicht, wie viele andere tierische Zellen, ein wohl differenziertes Exoplasma, weisen vielmehr einen durchaus homogenen Bau auf. Gleichwohl sind sie für das Studium physikalisch-chemischer Probleme in hervorragender Weise geeignet. Sie sind nämlich für Wasser leicht permeabel, für Salzmolekel so gut wie völlig inpermeabel. In stärkeren Salzlösungen ($>1\%$ NaCl) zeigen die roten Blutkörperchen Schrumpfung, indem Wasser aus ihnen heraus, aber keine Salzmolekel in sie hineintreten. In schwächeren Salzlösungen ($<1\%$ NaCl) zeigen sie Quellung, indem Wassermolekel in sie (zu dem, in ihnen enthaltenen, Salzgemenge, das einen osmotischen Druck ungefähr gleich dem einer $1\%$ NaCl-Lösung besitzt) hinein wandern. Bei der Quellung verlieren die roten Blutkörperchen ihre Scheibenform und werden kugelig. Dabei wird zwar der optische Durchmesser kleiner, das Volumen aber größer. Wenn man nun mit der Konzentration der Salzlösung immer weiter heruntergeht, tritt plötzlich zu der Quellung eine andere Erscheinung hinzu, die sehr sinnfällig und deshalb für Beobachtungszwecke gut geeignet ist: Die Erythrocyten lassen mit einem Male das, in ihnen enthaltene, Hämoglobin fahren; dasselbe durchdringt die umgebende Flüssigkeit und färbt sie lackrot. Indem man gleichzeitig die roten Blutkörperchen sedimentieren läßt, kann man in der, über den Blutkörperchen stehenden, Flüssigkeit das Vorhandensein schon sehr geringer Mengen von Hämoglobin (mit bloßem Auge oder mittels des Spektroskopes) konstatieren.

Diese Methode benützte nun HAMBURGER (siehe Fig. 5). Er stellte von verschiedenen Salzen Lösungen mit nahe aneinander liegendem Salzgehalte dar, brachte in dieselben rote Blutkörperchen hinein, und stellte diejenige Konzentration fest, in der eben Lösung von Hämoglobin eintritt, sowie diejenige, in der Hämoglobinlösung nicht mehr erfolgt. Die, zwischen beiden liegende, Konzentration bezeichnet er als „isotonische Grenzkonzentration“. Dieselbe beträgt z. B. für eine Kochsalzlösung Kaninchenblut gegenüber $0{,}55\%$. Dies hat nun nicht etwa zu bedeuten, daß eine $0{,}55\%$ NaCl-Lösung mit dem Inhalt der roten Blutkörperchen isotonisch sei, denselben osmotischen Druck besitze wie die roten Blutkörperchen, bezw. das Blutplasma, bezw. das Gesamtblut. Der osmotische

Druck des Blutes ist viel höher (ungefähr gleich dem einer 1% NaCl-Lösung). Die 0,55% NaCl-Lösung ist also den roten Blutkörperchen gegenüber stark subisotonisch. Sie bewirkt Quellung der Erythrocyten (die durch volumetrische Methoden meßbar ist — s. unten), und eine geringe Herabminderung des Salzgehaltes um 0,05% bewirkt sogar „Auflösung" der roten Blutkörperchen, wie man das Hinausdiffundieren des Hämoglobins nicht ganz korrekt bezeichnet. Der Ausdruck „isotonisch" sollte nur angewandt werden, wenn man zwei oder mehrere Salzlösungen in ihrem Verhalten gegen rote Blutkörperchen miteinander vergleicht. Die Konzentrationen von KCl-,NaCl-,$KNO_3$-,$NaNO_3$-Lösungen, die rote Blutkörperchen eben nicht mehr auflösen, sind — nicht mit dem Inhalt der roten Blutkörperchen — wohl aber untereinander isotonisch. In diesem Sinne ist der Ausdruck „isotonische Grenzkonzentrationen" zu gebrauchen.

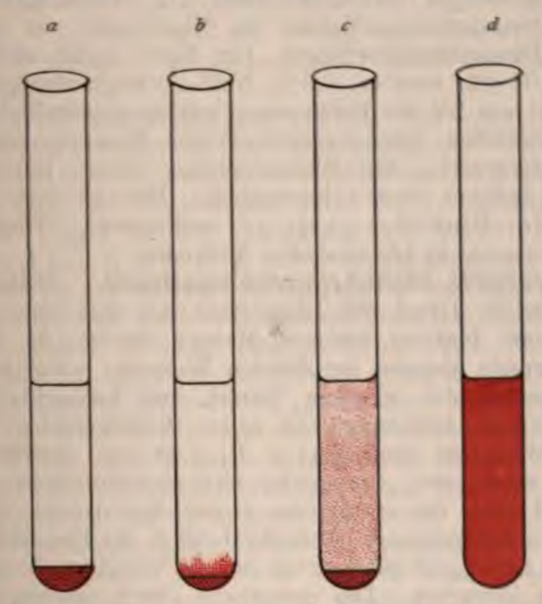



Fig. 5. HAMBURGERs Blutkörperchenmethode. *a* rote Blk. gut sedimentiert, keine gelöst; *b* rote Blk. beim Sedimentieren z. T. gelöst; *c* wenige rote Blk. gelöst = isotonische Grenzkonzentration; *d* alle rote Blk. gelöst.

HAMBURGER fand nun, daß die isotonischen Grenzkonzentrationen von KCl, NaCl, $KNO_3$ $NaNO_3$ genau im Verhältnis ihrer Molekulargewichte stehen. Isotonische Lösungen haben den gleichen osmotischen Druck. HAMBURGER bestätigt also mittels seiner Blutkörperchenmethode den, von DE VRIES aufgestellten, Satz: Lösungen von, der gleichen chemischen Gruppe zugehörigen, Körpern besitzen den gleichen osmotischen Druck, wenn sie in demselben Volumen Lösungsmittel die gleiche Anzahl Molekel gelöst enthalten.

HAMBURGER verglich sodann mit den NaCl-, $KNO_3$- etc. Lösungen die Lösungen anderer Verbindungen, und fand — in analoger Weise wie DE VRIES — „isotonische Koeffizienten" Er gab wie DE VRIES den Salzen aus einwertigem Metall und einwertiger Säure den Koeffizient 3, und erhielt — wie das auch nicht anders zu erwarten — den isotonischen Koeffizienten von DE VRIES ganz analoge Zahlen.

| Verbindung | Isotonische Koeffizienten | |
|---|---|---|
| | nach DE VRIES | nach HAMBURGER |
| Rohrzucker, $C_{12}H_{22}O_{11}$ . . . . . . . . | 1,81 | 1,72 |
| Kalisalpeter, $KNO_3$ . . . . . . . . | 3,0 | 3,0 |
| Chlornatrium, NaCl . . . . . . . . | 3,0 | 3,0 |
| Kaliumsulfat, $K_2SO_4$ . . . . . . . | 3,9 | 4,7 |
| Oxalsaures Kalium, $K_2C_2O_4$ . . . . . | — | 4,07 |
| Chlorcalcium, $CaCl_2$ . . . . . . . . | 4,33 | 4,05 |
| Chlormagnesium, $MgCl_2$ . . . . . . . | 4,33 | 3,84 |
| Citronensaures Kalium, $K_3C_6H_5O_7$ . . . | 5,01 | — |

Die Bedeutung der isotonischen Koeffizienten ist oben auseinandergesetzt. Sie geben die Verhältniszahlen der Dissoziationskoeffizienten wieder; der Dissoziationskoeffizient für Rohrzucker ist dabei = 1 zu setzen. Der Dissoziationskoeffizient für NaCl ergibt sich hieraus zu 3,00 : 1,81 = 1,67 (für eine ca. 0,6 % NaCl-Lösung), also ungefähr gleich (etwas geringer) wie bei der Bestimmung mittels physikalischer Methoden.

Die isotonischen Grenzkonzentrationen HAMBURGERS sind, wie oben auseinandergesetzt, den Blutkörperchen (bezw. Blutserum, bezw. Gesamtblut) gegenüber stark subisotonisch. Wie ist nun der osmotische Druck der Blutflüssigkeit zu bestimmen? Hierfür besitzen wir a) physiologische, b) physikalische Methoden.

1. **Hamburgers Blutkörperchenmethode.** Mittels derselben wird der osmotische Druck des Blutserums mit dem einer NaCl-Lösung verglichen. Man fügt zu gleichen Mengen Serum in verschiedenen Proben zunehmende Mengen destillierten Wassers, bringt in die Proben rote Blutkörperchen der gleichen Tierart, und beobachtet, in welcher Probe eben gerade Auflösung von roten Blutkörperchen eintritt. Zu 5 ccm Pferdeblutserum muß man z. B. 2,85 ccm destilliertes Wasser zufügen, um eben eine „isotonische Grenzkonzentration" zu erhalten. Dann bestimmt man die isotonische Grenzkonzentration von NaCl für die gleiche Blutkörperchenart. Dieselbe beträgt für Pferdeblutkörperchen 0,585 %. Diese Lösung ist offenbar mit der, im Verhältnis 5 : (5 + 2,85) verdünnten, Probe isotonisch. Der osmotische Druck des genuinen Serums (bezogen auf NaCl-Lösung) x verhält sich zu 0,585 % wie 5 + 2,85 zu 5. Hieraus ergibt sich $x = \frac{5 + 2,85}{5} \cdot 0,585\,\% = 0,92\,\%$ NaCl. Das Pferdeblutserum besitzt also denselben osmotischen Druck wie eine 0,92 % NaCl-Lösung.

2. **Die Hämatokritmethode.** Man zentrifugiert in graduierten Röhrchen (die in verschiedener Ausführung von GRYNS, EYKMANN, HEDIN und KÖPPE benützt worden sind und den Namen Hämatokrit erhalten haben) defibriniertes oder, vor der Gerinnung irgendwie geschütztes, genuines Blut (s. Fig. 7, Seite 40). Nachdem das Volumen der Blutkörperchensäule konstant geworden, liest man ab, wieviel Prozent der Gesamtblutflüssigkeit die Blutkörperchensäule einnimmt. Sodann vermischt man eine genau gleiche Menge Blutkörperchen mit Kochsalz- (oder Rohrzucker-) Lösungen verschiedener Konzentration, und ermittelt diejenige Lösung, in welcher nach genügend langer Zentrifugierung die roten Blutkörperchen den gleichen Raum einnehmen, wie in dem Blutplasma bezw. Blutserum. Diese Lösung ist dann mit dem Blutplasma (bezw. Serum) isotonisch. EYKMANN fand z. B. das Volumen der

Blutkörperchen des Menschen in einer 0,86 % NaCl-Lösung dem im genuinen Blutplasma gleich, während das Volumen in einer 0,84 % NaCl-Lösung größer, in einer 0,88 % NaCl-Lösung kleiner ausfiel. Darnach wäre die 0,86 % NaCl-Lösung dem menschlichen Blute isotonisch. Köppe verglich das Blutplasma mit verschieden starken Rohrzuckerlösungen. In Ölpipetten (d. i. in, mit einer dünnen Ölschicht, die das Gerinnen verhindert, ausgekleideten, Pipetten) zeigte Menschenblut ein Sedimentvolumen der roten Blutkörperchen = 52,3 % des Gesamtblutvolumens. In einer Rohrzuckerlösung von

0,200 g. Mol. in 1 L. $H_2O$ war das Sedimentvolumen = 56 %
0,225 „ „ „ 1 „ „ „ „ „ „ 53 %
0,250 „ „ „ 1 „ „ „ „ „ „ 51 %
0,275 „ „ „ 1 „ „ „ „ „ „ 49 %

Darnach ist das Menschenblutplasma isotonisch mit einer Rohrzuckerlösung von 0,234 Grammolekel in einem Liter Wasser.

Es fragt sich nun: sind die beiden aufgeführten physiologischen Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes des Blutserums exakt und zuverlässig?

Die Hamburgersche Methode schließt von einer niederen NaCl-Lösung, die mit, in bestimmtem Verhältnis mit Wasser verdünntem, Serum isotonisch ist, auf eine höhere NaCl-Konzentration. Wie mehrfach betont worden ist, nimmt die Dissoziation mit der Verdünnung zu. Es ist nun aber die Frage, ob die Dissoziation der Elektrolyte im Serum bei Verdünnung mit Wasser in gleichem Grade zunimmt, wie die einer NaCl-Lösung bei entsprechender Verdünnung. Ist die Dissoziationszunahme kleiner, so würde man nach der Hamburgerschen Methode zu große Werte, ist sie größer, so würde man zu kleine Werte erhalten. Tatsächlich nimmt, wie Leitfähigkeitsbestimmungen ergaben, die Dissoziation des Serums bei Verdünnung rascher zu, als die einer entsprechenden Kochsalzlösung. Wir erhalten also mit der Hamburgerschen Methode nicht ganz exakte Werte (was übrigens Hamburger selbst schon hervorgehoben hat); indessen sind die Abweichungen von den, nach physikalischen Methoden gefundenen, Zahlen sehr unbedeutende, so daß die Methode, die ja in der Ausführung sehr einfach ist, durchaus brauchbar erscheint.

Bei der Eykmann-Köppeschen Methode wird diejenige Konzentration einer Kochsalz- (bezw. einer Rohrzucker-) Lösung, ausfindig gemacht, in welcher die roten Blutkörperchen das gleiche Volumen zeigen, wie in ihrem eigenen Plasma. Auch gegen diese Methode lassen sich Einwendungen erheben. Bringt man frische Blutstropfen einmal in Serum der gleichen Tierart, andererseits in eine Kochsalzlösung, die (nach Bestimmung mittels physikalischer Methode) dem Serum genau isosmotisch ist, so zeigen sich nach einiger Zeit die Blutkörperchen in der Kochsalzlösung mikroskopisch sämtlich in ihrer Form verändert, während sie in dem Serum ihre natürliche Scheibenform behalten haben. Tatsächlich läßt sich keine Flüssigkeit finden, in welcher die roten Blutkörperchen ihre Form nicht veränderten. Diese Tatsache scheint sehr gegen die Eykmann-Köppesche Methode zu sprechen. Andererseits ergibt aber diese Methode, daß die Änderung des Gesamtvolumens der roten Blutkörperchen sich außerordentlich genau der Änderung der Konzentration einer Kochsalz- oder Rohrzuckerlösung anpaßt. Dies zeigt z. B. die oben mitgeteilte Tabelle Köppes. Vergleicht man Lösungen verschiedener Stoffe, so wird das Sedimentvolumen in solchen Lösungen gleich gefunden, die die gleiche osmotische Konzentration besitzen, d. h. die gleiche Anzahl

Molekel + Teilmolekel (Ionen) in der gleichen Flüssigkeitsmenge enthalten. Köppe hat seine Methode benutzt, um mittels derselben [z. B. durch Vergleich von Rohrzucker (Nicht-Elektrolyt) und $KNO_3$, NaCl etc. (Elektrolyte)] den Dissoziationskoeffizienten von Salzlösungen zu berechnen; und seine Zahlen stimmen aufs beste mit den, nach exakten physikalischen Methoden gefundenen, überein. Wir besitzen also in dem Köppeschen Verfahren eine sehr genaue, für gewisse wissenschaftliche Zwecke gut brauchbare, Methode. Relative Aenderungen des osmotischen Druckes der Blutflüssigkeit einem, als Norm angenommenen, Mittelwert (beim Menschen z. B. = einer 0,245 normalen Rohrzuckerlösung s. unten) gegenüber, wird man mittels der Köppeschen Methode mit Sicherheit ermitteln können. Ob die Methode den absoluten Wert des osmotischen Druckes richtig angibt, kann nur der Vergleich mit einer genauen physikalischen Methode ergeben. Köppe fand als Mittelwert zahlreicher Bestimmungen am Menschen den osmotischen Druck des Blutplasmas gleich einer 0,24 — 0,25 normalen Rohrzuckerlösung. Eine solche besitzt eine Gefrierpunktserniedrigung = 0,546 — 0,570° C: um diese Werte schwanken nun tatsächlich die direkt bestimmten Werte der Gefrierpunktserniedrigung für menschliches Blut. Also gibt die Köppesche Methode der Bestimmung des osmotischen Druckes der Blutflüssigkeit genügend exakte Zahlen.

3. Die exakte Methode für die Bestimmung des osmotischen Druckes der Blutflüssigkeit (oder einer anderen organischen Flüssigkeit) ist die, allgemein für Lösungen angewandte, **Methode der Gefrierpunktserniedrigungsbestimmung.** Solche Bestimmungen sind bereits in großer Zahl ausgeführt worden. Ueber die Handhabung der Methode und die Genauigkeit ihrer Resultate wird im nächsten Abschnitt gehandelt werden. Im „Speziellen Teile" werden die Gefrierpunktserniedrigungen des Blutes der verschiedenen Tierarten in Form einer Tabelle mitgeteilt werden.

Wie wir oben gesehen haben, beträgt die molekulare Gefrierpunktserniedrigung eines Nicht-Elektrolyten 1,85° C. Eine Rohrzuckerlösung z. B., die 342 g (Molekulargewicht des Rohrzuckers) in 1 Liter $H_2O$ gelöst enthält, bedingt eine Gefrierpunktserniedrigung = 1,85° C. Wir können somit aus einer gefundenen Gefrierpunktserniedrigung und der „molekularen" Gefrierpunktserniedrigung auch das uns unbekannte Molekulargewicht eines Nichtelektrolyten berechnen. Tatsächlich wird dieses Verfahren zur Ermittelung des Molekulargewichtes in der organischen Chemie ganz allgemein angewandt. — Für Elektrolyte muß man außer der molekularen Gefrierpunktserniedrigung auch noch den Dissoziationskoeffizienten i kennen. Wenn ich 58,5 g NaCl (Molekulargewicht des Kochsalzes) in 1 Liter Wasser auflöse, so habe ich in der Lösung nicht 58,5 · n Molekel NaCl, sondern ich habe in derselben x Molekel NaCl + y Ionen Na und y Ionen Cl: also insgesamt eine viel größere Anzahl kleinster Teile, und jeder dieser kleinsten Teile, gleichgiltig ob ungespaltenes Molekel oder Ion, trägt in gleicher Weise zu dem osmotischen Drucke bei. Den Gesamtgehalt einer Lösung an kleinsten Teilchen (an Molekeln + Ionen) bezeichnen wir als „osmotische Konzentration".

Eine 0,585 % NaCl-Lösung (= 0,1 g mol. in 1 l enthaltend) hat z. B. die Gefrierpunktserniedrigung 0,335°, anstatt 0,185°; es sind also $\frac{0,335}{0,185}$ 0,1 · n kleinste Teilchen in der 0,585 % NaCl-Lösung enthalten: die „osmotische Konzentration" beträgt $\frac{0,335}{0,185}$ 0,1 · n = 0,180 n.

Die osmotische Konzentration des Blutserums ist $= \frac{\Delta}{1,85}$. Die festen Bestandteile sind zum Teil Kolloide (Eiweißkörper), zum Teil Krystalloide (zum weitaus größten Teile anorganische Salze, und zwar hauptsächlich NaCl, das ca. $^3/_4$ der Elektrolyte ausmacht, ferner $Na_2CO_3$ bezw. $NaHCO_3$). Die Kolloide nehmen an dem Zustandekommen der Gefrierpunktserniedrigung so gut wie gar keinen Anteil. Selbst beträchtlicher Gehalt an (reinem, salzfreien) Eiweiß setzt den Gefrierpunkt des destillierten Wassers nicht herab. NaCl in einem Kolloid (Leim) gelöst, bewirkt die gleiche Gefrierpunktserniedrigung, wie in wässeriger Lösung. Daß die Eiweißkörper (bezw. Kolloide) keinen Einfluß auf den Gefrierpunkt (und Siedepunkt) des Wassers haben, ist der Riesengröße ihrer Molekel zuzuschreiben.

Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes wird also allein durch die Krystalloide desselben herbeigeführt. Dieselben sind zum kleineren Teil Nichtelektrolyte (Harnstoff, Traubenzucker), zum weitaus größten Teile Elektrolyte (anorganische Salze). Ein Teil dieser Elektrolyte ist in Ionen gespalten. Wie groß dieser Anteil ist, läßt sich mittels Leitfähigkeitsbestimmungen ermitteln. Solche sind von OKER-BLOM, BUGARSZKY und TANGL u. a. ausgeführt worden. Die Leitfähigkeit geht der Zahl der, in der Lösung vorhandenen, freien Ionen parallel. Sind aber nichtleitende Stoffe in größerer Menge in der Lösung vorhanden, so beeinträchtigen dieselben die Leitfähigkeit. BUGARSZKY und TANGL haben nun ermittelt, daß ein Gehalt von je 1 g Eiweiß in 100 ccm Blutserum die elektrische Leitfähigkeit um je 2,5 % vermindert. Mittels dieser Korrektur erhielten BUGARSZKY und TANGL die Leitfähigkeit der, im Blutserum enthaltenen, Elektrolyte. Verdünnt man nun das Serum mit steigenden Mengen Wassers, so nimmt die molekulare Leitfähigkeit zu, da ja mit steigender Verdünnung der Zerfall in Ionen zunimmt. Diese Zunahme geht bis zu einer Verdünnung von 1 Liter Serum auf 256 Liter und bleibt von da an konstant. Aus der Leitfähigkeit des Serums in unverdünntem Zustande und der Leitfähigkeit bei äußerster Verdünnung kann man aber, wie oben gezeigt, den Dissoziationsgrad $\alpha$ berechnen, indem man erstere durch letztere dividiert. Auf diese Weise erhielt OKER-BLOM für Ochsenblutserum den Dissoziationsgrad $\alpha = 0,65$. Dieser Wert ist aber zu klein, weil OKER-BLOM die Beeinträchtigung der Leitfähigkeit durch die Eiweißkörper des Serums (ca. 8 %) nicht mit berücksichtigt hatte. Bringt man diese in Rechnung, so ergibt sich nach HAMBURGER ein Wert für $\alpha$ zwischen 0,65 und 0,82.

Mittels der physikalischen Methoden der Gefrierpunkts- und der Leitfähigkeitsbestimmung läßt sich somit eine „osmotische Analyse“ des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten durchführen, die die chemische Analyse in wertvoller Weise ergänzt.

---

Wir haben oben gesehen, wie physiologische Methoden, z. B. die DE VRIESsche plasmolytische Methode, die HAMBURGERsche Blutkörperchenmethode, die KÖPPEsche Hämatokritmethode dazu gedient haben, physikalische Theorien teils zu begründen, teils zu stützen. Die benutzten Objekte, Pflanzenzellen und rote Blutkörperchen der Säuger, sind für physikalisch-chemische Untersuchungen geeignet, weil

sie sich für Wasser leicht durchgängig, für Salze, Zucker etc. undurchgängig erweisen. Die Undurchgängigkeit ist nun keine absolute; NaCl, Traubenzucker etc. sind für die Ernährung vieler Zellen nötig und dringen in kleinen Mengen allmählich ein. Dies Eindringen ist aber so geringfügig, daß es tatsächlich zu vernachlässigen ist. Dies gilt, wie wir gesehen haben, für Zuckerarten, sowie für eine große Anzahl anorganischer Salze. Es gilt aber durchaus nicht für alle Salze, und selbstverständlich nicht für viele andere, in den Säften natürlich kreisende oder künstlich eingeführte, Substanzen. Man kann die DE VRIESsche bezw. HAMBURGERsche Methode geradezu dazu benutzen, um zu entscheiden, ob eine Substanz in Pflanzen- bezw. tierische Zellen eindringt oder nicht. Man stellt von der betreffenden Substanz eine Lösung her, die einen größeren osmotischen Druck besitzt, als die, den Pflanzenzellen (z. B. Tradescantiazellen) gerade isotonische, Kochsalzlösung. Dann müssen die Tradescantiazellen Plasmolyse zeigen, falls die umgebende Substanz nicht in sie einzudringen vermag. Zeigen sie keine Plasmolyse, oder gleicht sich eine anfangs entstehende, geringfügige Plasmolyse rasch aus, so dringt die Substanz ungehindert oder leicht in das Innere der Zellen ein. Mit roten Blutkörperchen kann man ähnlich experimentieren. Man stellt von der zu untersuchenden Substanz eine Lösung her von demselben osmotischen Druck wie die Blutflüssigkeit. Die betr. Konzentration kann man entweder berechnen (aus dem Molekulargewicht der Substanz und — falls dieselbe ein Elektrolyt ist — aus dem Dissoziationskoeffizienten); oder man ermittelt sie durch Gefrierpunktsbestimmungen. Bringt man in eine solche Lösung rote Säugetierblutkörperchen, so wird sich, falls die Substanz in dieselben nicht einzudringen vermag, das Volumen der roten Blutkörperchen nicht ändern, was man mittels der KÖPPEschen Hämatokritmethode bestimmen kann. Was geschieht aber, wenn die Substanz (ohne für die Blutkörperchen spezifisch schädlich zu sein) in die Blutscheiben leicht eindringt? Dann erfolgt dasselbe, was eintritt, wenn man rote Blutkörperchen in reines Wasser bringt: Es treten Salzmolekel aus den Blutzellen aus, und Wasser (und gelöste Substanz) ein; die Blutkörperchen quellen und lassen schließlich ihr Hämoglobin fahren. Will man die Quellung und Auflösung der roten Blutkörperchen verhindern, so muß man neben der betreffenden Substanz noch so viel nicht eindringende Körper (Kochsalz oder Rohrzucker) lösen, daß diese die Quellung bezw. Auflösung der Blutkörperchen zu verhindern vermögen (so wird ein Zusatz von ca. 0,9 % NaCl die Volumveränderung, ein Zusatz von 0,6 % die Auflösung der Blutkörperchen verhindern). Mittels dieser Methode wird man weiter feststellen können, ob der, in die Blutkörperchen eindringende, Körper für diese unschädlich ist oder ob er ihnen gegenüber spezifische Schädlichkeiten entfaltet. Wir lösen den zu untersuchenden Körper in einer 0,6 bezw. 0,9 % NaCl-Lösung: dann darf eine Auflösung der roten Blutkörperchen aus physikalischen Gründen nicht erfolgen; tritt sie dennoch ein, so besitzt der Körper für die roten Blutkörperchen eine spezifische Giftwirkung.

Mit den geschilderten Methoden ist das Eindringen oder Nichteindringen einer großen Anzahl von Verbindungen von GRYNS, HEDIN, KÖPPE, OVERTON untersucht worden. Die Resultate ihrer Untersuchungen werden im „Speziellen Teil" eingehend besprochen werden. Hier seien nur einige erläuternde Beispiele angeführt. Harnstoff, $CO<^{NH_2}_{NH_2}$, hat das Molekulargewicht 60. Er ist ein Nichtelektrolyt (wie Rohrzucker). Von

Rohrzucker ist eine 0,25 norm. Lösung mit der Blutflüssigkeit isotonisch. Eine 0,25 n Harnstofflösung ist = einer 1,5 gewichtsprozentigen. Bringt man rote Blutkörperchen in eine 1,5 % Harnstofflösung, so lösen sie sich in kurzer Zeit auf. Dies tun sie auch in 2 %, 2½ %, 3 % etc. Harnstofflösungen. Fügt man aber zu allen diesen Lösungen je 0,6 Proz. NaCl, so tritt eine Auflösung der Blutkörperchen nicht ein. Also: Harnstoff dringt in die roten Blutkörperchen leicht ein, ist aber im übrigen für dieselben unschädlich. — Chlorammonium löst Blutkörperchen zu 1 %, 1½ %, 2 %, 2½ % etc. auf, wiewohl diese Lösungen einen weit höheren osmotischen Druck haben, als die Blutflüssigkeit. Fügt man den Lösungen 0,9 Proz. NaCl hinzu, so erfolgt gleichwohl Auflösung. Also: Chlorammonium dringt in die Blutkörperchen ein, ist aber für dieselben nicht indifferent, sondern schädigt sie, so daß sie auch in einer „isosmotischen" Kochsalzlösung ihr Hämoglobin fahren lassen.

Eine sehr große Reihe von Untersuchungen über das Eindringen oder Nichteindringen chemischer Verbindungen in lebende Zellen hat Overton gemacht. Es ist klar, daß das Eindringen einer Substanz in das Innere einer Zelle eine Grundbedingung des Zustandekommens pharmakodynamischer Wirkungen ist. Overton hat insbesondere die große Gruppe der Narkotika in den Kreis seiner Untersuchungen gezogen. Diese dringen sämtlich außerordentlich leicht in lebende Zellen ein. Äthylalkohol, $C_2H_5 \cdot OH$ (Molekulargewicht 46), hat in 1,5 % Lösung einen weit höheren osmotischen Druck als der Inhalt von Tradescantia- und anderen Pflanzenzellen; er bewirkt aber keine Spur von Plasmolyse, dringt also mit größter Leichtigkeit ein. Wie Alkohol verhalten sich Chloroform, Äther, ja sämtliche (in Wasser genügend lösliche) narkotischen Verbindungen.

Worin liegt nun die Ursache, daß Rohrzucker, Kalisalpeter, Chlornatrium so schwer, Alkohol, Äther, Chloroform so leicht in lebende Zellen einzudringen vermögen?

Traube sah in den Membranen seiner Zellen „Molekularsiebe", die kleine Molekel passieren ließen, größere wie ein Sieb abfingen. Er glaubte, mittels solcher Membranen geradezu die relative Größe der Molekel bestimmen zu können. Von einem derartigen Verhalten kann aber nicht die Rede sein. Die Pflanzenzellen besitzen zwar eine Membran, die Plasmahaut, die der Membran der Traubeschen Zellen analog sein könnte. Durch diese Membran gehen die großen Molekel des Rohrzuckers nicht durch, aber die noch größeren Molekel des Strychnins und anderer Alkaloide treten, wie Overton gezeigt hat, mit Leichtigkeit hindurch. Man kann dies unter dem Mikroskop direkt verfolgen. Zahlreiche Pflanzenzellen, z. B. auch die Spirogyren (Fadenalgen), enthalten Gerbsäure in ihrem Zellsaft gelöst. Alkaloide werden bekanntlich durch Gerbsäure ausgefüllt. Bringt man nun Spirogyren in die Lösung eines Alkaloids, so sieht man bald im Inneren der Zellen eine feine braune Trübung entstehen; ein Beweis, daß das Alkaloid in die Zellen eingedrungen ist. — Die Pflanzenzellen zeigen sich ferner für die kleinen Molekel des Chlornatriums, Chlorlithiums undurchgängig, für die größeren des Harnstoffes, des Alkohols, sehr leicht durchgängig. Die tierischen Zellen, insbesondere die, zu unseren Versuchen so vielfach verwendeten, roten Blutkörperchen der Säugetiere, besitzen gar nichts, was man der Plasmahaut der Pflanzen an die Seite stellen könnte.

Die Fähigkeit (bezw. Unfähigkeit) chemischer Verbindungen, in lebende Zellen einzudringen, muß also eine ganz andere Ursache haben.

Stellt man sämtliche untersuchte Körper (wie dies OVERTON getan hat) nach ihrem Vermögen, einzudringen oder nicht einzudringen, in zwei große Gruppen zusammen, so zeigt sich, daß diejenigen Verbindungen, die nicht oder nur schwer eindringen, in fetten Ölen nicht oder nur wenig löslich, in Wasser dagegen leicht löslich sind; die Verbindungen, die mit großer Leichtigkeit in lebende Zellen eindringen, sind dagegen sämtlich in fetten Ölen leicht löslich. Dies gilt speziell für sämtliche allgemeine Narkotika (Alkohol, Chloroform, Äther etc.).

Die allgemeinen Narkotika wirken nicht nur auf Ganglienzellen, sondern auf alle lebenden Zellen betäubend. In den Zellen sind nun nicht überall fette Öle vorhanden, wohl aber enthalten sämtliche Zellen diesen verwandte Stoffe: nämlich Lecithin und Cholestearin und, von diesen sich ableitende (z. B. Esterartige), Verbindungen. Ganz besonders reich an derartigen Stoffen sind die Ganglienzellen des Gehirns, man bezeichnet dieselben hier auch als „Gehirnlipoide" (λίπος = Fett). Diese Gehirnlipoide, und ebenso ein gequollenes Gemisch von Lecithin und Cholestearin, wie es in jeder lebenden Zelle vorhanden ist, verhalten sich ganz analog wie fette Öle: zu ihnen besitzen Alkohol, Äther, Chloroform eine große Lösungsaffinität, und diese ist die Ursache des Eindringens, und auch der Wirksamkeit, der allgemeinen Narkotika. Dies ist die Grundlage der, von OVERTON und H. MEYER gleichzeitig, unabhängig voneinander, aufgestellten, **„physikalisch-chemischen Theorie der Narkose"**.

Der Alkohol, das Chloroform, befinden sich nach ihrer Resorption im Blut in wässeriger Lösung. Sie treten in dieser Form an die Gehirnzellen heran, die reichlich fettähnliche Verbindungen enthalten. Es wird nun eine Verteilung des Alkohols zwischen Blutserum und Gehirnzellen stattfinden, die dem Verhältnis der Löslichkeit des Alkohols in Wasser und in Öl entspricht. Dieses Verhältnis bezeichnet man als „Teilungskoeffizient" $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$. Das Eindringen oder Nichteindringen einer Substanz hängt also von dem Teilungskoeffizient zwischen Lipoiden (bezw. Öl) und Wasser ab; und die narkotische Wirkung (speziell von indifferenten organischen Verbindungen) wird um so stärker sein, je mehr sich der Teilungskoeffizient zu Gunsten der Lipoide verschiebt. Dieser Satz wird durch das reichhaltige, von OVERTON und H. MEYER beigebrachte, Material vollkommen bestätigt.

Ein Charakteristikum für die Wirkung der allgemeinen Narkotika ist, daß die Narkose rasch vorübergeht, sowie mit der Zufuhr des Narkotikums aufgehört wird. Dies spricht mit größter Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Wirkung der Narkotika keine chemische ist; denn es ist nicht abzusehen, wie chemische Umsetzungen in so kurzer Zeit rückgängig gemacht werden sollten. Dagegen wird die Erscheinung durch die physikalische Theorie der Narkose sehr einfach gedeutet. Wenn der Gehalt der umspülenden Flüssigkeit an dem Narkotikum sinkt, so ändert sich auch die Verteilung desselben auf Gehirnlipoide und Serum; denn die Verteilung hängt nicht allein von der verschiedenen Lösungsaffinität zu Lipoiden und Serum ab, sondern selbstverständlich auch von dem Verhältnis der vorhandenen beiderseitigen Massen. Wenn immer neues, von dem Narkotikum freies, Serum an den Gehirnzellen vorbeiströmt, so wird, selbst wenn der Teilungskoeffizient Öl zu Wasser sehr groß ist, schließlich doch alles Narkotikum in das Serum übergehen;

und damit ist die physiologische Wirkung abgeklungen. Sehr überzeugende Versuche in dieser Richtung hat OVERTON mit, in Wasser lebenden, Tieren (Kaulquappen) gemacht. Äthylalkohol dringt, wie wir oben erwähnt haben, mit größter Leichtigkeit in lebende Zellen ein; er ist in Öl außerordentlich leicht, aber auch leicht in Wasser löslich. Setzt man Kaulquappen in eine 2 % Alkohollösung, so sind sie in wenigen Minuten vollständig narkotisiert. Bringt man sie aber aus der 2 % in eine 1 % Alkohollösung, so wandert Alkohol aus den Gehirnlipoiden in die wässerige Lösung, und die Narkose vergeht: die Kaulquappen sind nach bereits 5 Minuten wieder munter wie zuvor. — Einen sehr schönen Beweis für die Abhängigkeit der narkotischen Wirkung von dem Teilungskoeffizienten Lipoide zu Wasser hat auch H. MEYER gegeben. Dieser Teilungskoeffizient ändert sich bei manchen Substanzen mit der Temperatur. Bei dem Chloralhydrat steigt mit der Temperatur der Teilungskoeffizient Öl zu Wasser zu Gunsten des Öles. Dem entsprechend nimmt auch die narkotische Wirkung mit der Temperatur zu: Kaulquappen werden in einer Chloralhydratlösung von bestimmtem Prozentgehalt bei Erwärmen auf 30° C vollständig betäubt; bei dem Abkühlen der Lösung erwachen sie wieder, um bei erneutem Erwärmen wieder in Narkose zu verfallen.

Durch die Aufnahme des Narkotikums in die Gehirnlipoide erfährt der physikalische Zustand der Zelle eine Veränderung; und in dieser Veränderung der physikalischen Gleichgewichtsverhältnisse innerhalb der Nervenzelle liegt nach H. MEYER und OVERTON die Ursache der Narkose. In der Nervenzelle werden gewisse, für die ungestörte Funktion des Protoplasmas wichtige, Stoffe auf Grund ihrer Lösungstension gegenüber Alkohol, Chloroform etc. aus ihrem normalen Mischungs- und Lösungsverhältnis zu den übrigen Zellbestandteilen, zu Wasser, Salzen, Eiweiß etc. herausgerissen und dadurch die Funktion gestört. Die Narkotika greifen somit das Substrat ihrer Reaktion nicht chemisch an, sondern lenken nur die fettartigen Bestandteile durch Änderung ihres physikalischen Zustandes von der normalen Funktion ab. Die Theorie nimmt also eine Lösungs-Reaktion als Ursache der narkotischen Wirkung an und kann deshalb als eine physikalisch-chemische Theorie der Narkose bezeichnet werden.

---

Wir haben bisher das Verhalten von Einzelzellen gegen Lösungen von Salzen und anderen Stoffen betrachtet. Es hat sich herausgestellt, daß eine große Anzahl von Elektrolyten nicht oder nur schwer in tierische und pflanzliche Zellen eindringt. Dem gegenüber ist zu betonen, daß tierische Membranen sich durchaus nicht den Einzelzellen gleich verhalten. Durch tierische Membranen treten Lösungen von Zucker, von Salzen etc. viel leichter hindurch. Es finden hier graduelle Unterschiede statt. Spannt man über einen Trichter, den man mit einem engen Glasrohr verbunden hat, Schweinedarmschleimhaut, füllt den Trichter mit konzentrierter Kochsalzlösung und setzt ihn in destilliertes Wasser, so bleibt das Niveau im Trichter unverändert: die Salzteilchen wandern ungehindert durch die Darmschleimhaut hindurch, und Wasserteilchen treten an ihre Stelle. Spannt man Magenschleimhaut vom Schwein über den Trichter, so steigt das Flüssigkeitsniveau im Trichter um 1—1 ½ cm, um dann ganz allmählich wieder zu sinken. Benützt man dagegen

Blasenschleimhaut vom Schwein zur Ueberspannung des Trichters, so steigt die Flüssigkeit in diesem, bezw. dem angesetzten Rohr, bis zu beträchtlicher Höhe. Allerdings bleibt diese Höhe immer noch um das Vielfache hinter dem wahren osmotischen Druck einer gleich konzentrierten Salzlösung zurück. Die Schweinsblase ist also nicht rein semipermeabel. Dies zeigt sich auch dadurch, daß in die umgebende Flüssigkeit reichlich Chlornatrium übertritt. Man hat diejenige Zahl, welche angibt, wie viele Gewichtsteile Wasser für einen Gewichtsteil gelöster Substanz durch die trennende Membran hindurchtreten, das „Endosmotische Äquivalent" genannt. Dieses bildet aber durchaus keine konstante Größe. Die Zahlen sind für dieselbe Substanz bei Anwendung verschiedener Membranen verschieden. Der Begriff „Endosmotisches Äquivalent" ist ebenso wie der Ausdruck „Wasseranziehungsvermögen" aus der wissenschaftlichen Terminologie geschwunden. Wir unterscheiden heute folgende physikalische Prozesse:

1. **Diffusion:** Gelöster Stoff und Lösungsmittel durchdringen sich, unabhängig vom hydrostatischen Druck, ohne Hindernis durch eine trennende Membran.

2. **Filtration:** Das Hindurchtreten einer Lösung durch eine Membran unter dem Einflusse des hydrostatischen Druckes.

3. **Osmose:** Das Hindurchtreten von Flüssigkeit durch eine Membran vermöge der Wanderungsenergie der Molekel, unabhängig vom hydrostatischen Druck.

Es können an derselben Membran mehrere Prozesse sich gleichzeitig abspielen. Für den Ablauf von Filtration und Osmose ist die Beschaffenheit der Membran von großer Wichtigkeit. Die Membran kann einmal so große Poren haben, daß alle Bestandteile einer Flüssigkeit leicht durch dieselben hindurchtreten können; dann wird, falls auf der einen Seite ein Überdruck vorhanden, die Flüssigkeit ungeändert (in gleichem Verhältnis von gelöstem Stoff und Lösungsmittel) auf die andere Seite übertreten. Besteht kein Überdruck, und sind auf beiden Seiten der Membran verschiedenartige Flüssigkeiten vorhanden, so erfolgt reine Diffusion, ev. kompliziert durch Bewegungserscheinungen, die durch die Gesetze der Kapillarität beherrscht werden. Ist die Membran nicht porös, d. h. sind keine mikroskopisch nachweisbaren Hohlräume vorhanden, und ist sie a) rein semipermeabel (wie z. B. die PFEFFERschen Membranen), so treffen die oben erörterten Gesetze zu; ist sie b) nicht rein semipermeabel (und derartige Beschaffenheit zeigen alle tierischen Membranen), so treten komplizierte Erscheinungen auf, die wir mit den Gesetzen des hydrostatischen und des osmotischen Druckes nicht ausreichend zu erklären vermögen. Es spielt dann die Affinität der Membran zu den durchtretenden Stoffen eine große Rolle. Die Affinität kann entweder rein-chemisch oder „physikalisch-chemisch" (analog der im vorstehenden besprochenen Lösungsaffinität) sein. Wir sind weit davon entfernt, alle hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse klar zu übersehen. Ein Vorgang spielt aber sicher eine wesentliche Rolle: der Prozeß der **Quellung**. Alle tierischen Membranen sind quellungsfähig, und zwar sind sie dies vermöge ihres Gehaltes an kolloiden Substanzen. Über das Verhalten kolloider Membranen gegenüber Lösungen von Salzen und anderen Stoffen hat HOFMEISTER grundlegende Versuche angestellt, die für das Verständnis biologischer Vorgänge von allergrößter Bedeutung sind. Aus seinen Experimenten an Leimplatten und tierischen Membranen konnte er folgende Sätze ableiten:

1. Die Gegenwart von Salz begünstigt in weiten Grenzen die Aufnahme des Wassers, so daß sie stärker ist als in reinem Wasser.

2. Die Wasseraufnahme nimmt mit steigender Konzentration der Salzlösungen bis zu einem gewissen Punkte zu (bei Kochsalz bis zu 13,79 %), worauf sie wiederum absinkt.

3. Die Aufnahme des Salzes steigt ebenfalls mit zunehmender Konzentration, bleibt ihr aber immer annähernd proportional.

4. Bereits gequollene, mit Wasser imprägnierte, Gelatine (die sich also der feuchten tierischen Membran analog verhält) nimmt aus einer Salzlösung mehr Salz als Wasser auf; die Konzentration der eindringenden Salzlösung ist größer als die der umgebenden.

Die kolloiden Membranen nehmen demnach aus einer Salzlösung das Salz und das Wasser unabhängig voneinander auf; es handelt sich also nicht um rein passive Vorgänge, sondern um besondere elektive Eigenschaften des Kolloids („mechanische Affinität" OSTWALDS). Dies hat HOFMEISTER auch an dem Verhalten von kolloiden Membranen gegenüber Farbstofflösungen erwiesen. Werden Gelatinetafeln in wässerige Methylviolettlösungen verschiedener Konzentration gebracht, so nimmt die Farbstoffmenge in den Membranen mit der Konzentration der Farblösungen zu. Die Gelatinetafeln nehmen aber weit mehr Farbstoff auf als Wasser, so daß die Konzentration der Farblösung innerhalb der Membran 30 mal größer sein kann als in der umgebenden Flüssigkeit.

HEIDENHAIN hatte bei seinen berühmten Versuchen über die Resorption von Salzlösungen im Dünndarm des Hundes folgende Tatsachen konstatiert:

1. Die Aufnahme von Salz und Wasser aus einer eingeführten Salzlösung erfolgt eine unabhängig von der anderen.

2. Die Wasseraufnahme aus einer Salzlösung nimmt mit der Konzentration der Salzlösung bis zu einem bestimmten Punkte zu, dann wieder ab.

3. Die Aufnahme des Salzes nimmt proportional der Konzentration der Salzlösung zu.

4. Salzlösungen werden rascher resorbiert als destilliertes Wasser.

Diese Sätze HEIDENHAINS stimmen mit den von HOFMEISTER aufgestellten Gesetzen über das Verhalten quellungsfähiger Membranen wörtlich überein. HEIDENHAIN hatte ausgesprochen, daß die Ergebnisse seiner Versuche mit den, zu damaliger Zeit bekannten, physikalischen Gesetzen der Filtration und Osmose nicht in Einklang zu bringen seien. Sie müßten also durch besondere, uns unbekannte „vitale" Eigenschaften der lebenden Zellen bedingt sein. HEIDENHAIN hat aber nachdrücklichst betont, daß diese besonderen Eigenschaften nicht etwa als Äußerung einer nebelhaften Lebenskraft aufzufassen seien, sondern daß sie einzig und allein aus chemischen und physikalischen Gesetzen (uns vorläufig noch unbekannter Natur) zu erklären seien. Den schönsten Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung hat HOFMEISTER geliefert, der an toten, bezw. an nicht organisierten, Membranen vollständig analoge Resultate erhielt wie HEIDENHAIN an der lebenden Dünndarmschleimhaut.

Die Lehre von der elektrolytischen Dissoziation hat speziell für die Pharmakologie weittragendste Bedeutung erlangt. Schon bevor diese Lehre die Wissenschaft allgemein zu durchdringen begann, war von Physiologen und Pharmakologen des öfteren betont worden, daß man bei dem Vergleich der Intensität der Giftwirkungen nicht von dem Gehalt der Lösungen an Gewichtsprozenten, sondern an Grammmolekeln ausgehen müsse. Bei den Elektrolyten ist der Zerfall in Ionen für die Giftwirkung maßgebend. Der Grad des Zerfalls in Ionen läßt sich bekanntlich durch Widerstandsbestimmungen ermitteln. Die Dissoziation in Ionen ist aber nicht nur bedingend für die elektrische Leitfähigkeit; sie ist gleichzeitig ein Maßstab für die chemische Reaktionsfähigkeit. Diese Reaktionsfähigkeit kann man messen an der Lebhaftigkeit, mit der eine bestimmte chemische Reaktion (z. B. die Veresterung von Säuren) vor sich geht. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist dem Dissoziationsgrad durchaus proportional.

Pharmakodynamische Wirkungen kommen zu stande durch chemische Wechselwirkung zwischen Pharmakon und lebendem Organismus. Wir werden daher erwarten dürfen, daß auch die Giftwirkung der Elektrolyte ihrem Dissoziationsgrad parallel gehe. Dies hat sich vollauf bestätigt.

In einer außerordentlich interessanten Arbeit haben Paul und Krönig die Giftwirkung von Metallsalzen auf Bakterien bezw. Bakteriensporen verglichen. Sie fanden, daß die Giftwirkung dem Grad der Dissoziation parallel geht. Bei Auflösung von

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 Grammolekel $HgCl_2$ | in 64 Liter $H_2O$ | wuchsen n. 20 Min. Einwirkg. | 7 Kolonien |
| „ — | „ 64 „ — | „ „ 85 „ „ | 0 „ |
| „ $HgBr_2$ | „ 64 „ — | „ „ 20 „ „ | 34 „ |
| „ — | „ 64 „ — | „ „ 85 „ „ | 0 „ |
| „ $Hg(CN)_2$ | „ 16 „ — | „ „ 20 „ „ | ∞ „ |
| „ — | „ 16 „ — | „ „ 85 „ „ | 33 „ |

$HgCl_2$ und $HgBr_2$ sind in verdünnten Lösungen fast vollständig, $Hg(CN)_2$ ist nur wenig dissoziiert.

Man kann in der Lösung eines Elektrolyten den Dissoziationsgrad zurückdrängen, wenn man der Lösung einen zweiten Elektrolyten hinzufügt, der mit dem ersten ein Ion gemeinsam hat. So wird z. B. der Dissoziationsgrad des $HgCl_2$ verringert, wenn man der Lösung NaCl hinzufügt. Es sind dann in der gleichen Flüssigkeitsmenge weniger freie Hg-Ionen enthalten. Wenn nun die Giftwirkung hauptsächlich von den Hg-Ionen und nicht von den $HgCl_2$-Molekeln abhängig ist, so muß progressiver Zusatz von NaCl die desinfizierende Kraft einer $HgCl_2$-Lösung progressiv schwächen. Dies ist tatsächlich der Fall, wie die nachstehende Tabelle zeigt. Nach 12 Minuten Einwirkung wachsen bei Auflösung von

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. $HgCl_2$ | in 16 Litern $H_2O$ | 0 Kol. | in 64 Litern | 13 Kol. |
| „ $HgCl_2$ + 2 NaCl | „ 16 „ — | 3 „ | „ 64 „ | 17 „ |
| „ $HgCl_2$ + 4 NaCl | „ 16 „ — | 43 „ | „ 64 „ | 34 „ |
| „ $HgCl_2$ + 10 NaCl | „ 16 „ — | 469 „ | „ 64 „ | 103 „ |

Dreser brachte Hefezellen in Lösungen von Rhodanquecksilber und von Kaliumquecksilberthiosulfat, welche einen gleichen Betrag an Quecksilber gelöst enthielten, und fand, daß, während die Lösung des Rhodan-

salzes, welche eine, 0,1 % Sublimat entsprechende, Menge Quecksilber enthielt, die Gährung des Zuckers unter dem Einflusse der Hefezellen verhinderte, dies nicht der Fall war, wenn das Rhodansalz durch eine äquivalente Menge des Thiosulfats ersetzt wurde. Das sonst so giftige Quecksilber erwies sich also in der Form des unterschwefligsauren Kaliumdoppelsalzes als ungiftig. Dies wird aus folgendem verständlich. In verdünnten Lösungen des Rhodansalzes sind freie Hg-Ionen enthalten. Das Kaliumquecksilberthiosulfat dagegen ist ein komplexes Salz, das als das Kaliumsalz einer quecksilberunterschwefligen Säure zu betrachten ist. Es zerfällt in wässeriger Lösung in die Ionen $Hg\begin{matrix} \diagup S-SO_3 \\ \diagdown S-SO_3 \end{matrix}$ und K, K; enthält also keine Hg-Ionen und zeigt dementsprechend weit geringere Giftwirkungen. Auch für Kaltblüter ist es relativ ungiftig; für Warmblüter ist es dagegen annähernd so giftig wie das Rhodanquecksilber. Dies kommt daher, daß in dem Warmblüterorganismus das Ion $Hg\begin{matrix} \diagup S-SO_3 \\ \diagdown S-SO_3 \end{matrix}$ sich rasch unter Bildung von Hg-Ionen zersetzt.

Kahlenberg und True haben Untersuchungen über die Giftwirkungen von 74 verschiedenen chemischen Stoffen an Pflanzenkeimlingen angestellt und sind zu dem Resultate gekommen, daß die toxische Wirkung der Lösungen vollständig dissoziierter Elektrolyte den anwesenden Ionen zuzuschreiben ist, daß aber, wenn die Dissoziation keine vollständige ist, auch die ungespaltenen Molekel giftige Wirkungen besitzen.

Das Kakodyl, $As(CH_3)_3$, zeigt keinerlei akute Arsenwirkungen, weil es keine As-Ionen enthält. Es ist daher neuerdings, namentlich von französischer Seite, als „ungiftiges" Arsenpräparat empfohlen worden. Die Ungiftigkeit ist keine absolute, weil das Kakodyl im Warmblüterorganismus sich zum Teil unter Bildung von arseniger Säure und Arsensäure zersetzt, wobei Arsenionen frei werden; aber die Giftigkeit ist doch eine recht geringe, weil, wie Heffter gezeigt hat, nur ein sehr geringer Prozentsatz des eingeführten Kakodyls diese Umwandlung erfährt.

Weiter oben war bereits darauf hingewiesen worden, daß das Ferrocyankalium weder Eisenwirkungen noch Cyanwirkungen (sondern allein Kaliumwirkungen) entfaltet, weil es keine Fe- oder CN-Ionen, sondern die Ionen $Fe(CN)_6$ und K enthält. Ebenso ist die Wirkung des $ClO_3Na$ eine andere als die des ClNa, die Wirkung des $JO_3Na$ eine andere als die des JNa etc.

Es wäre natürlich falsch, zu glauben, daß Elektrolyte stärkere Wirkungen ausüben müssen als Nichtelektrolyte. Organische Verbindungen, die Nichtelektrolyte sind, können die energischesten Wirkungen entfalten. Bezüglich der pharmakodynamischen Wirkungen sind wir uns ja in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durchaus unklar, wie die, den physiologischen Wirkungen zu grunde liegenden, chemischen Prozesse zwischen Pharmakon und Zelle verlaufen. Wir sehen, daß chemisch in gewissem Sinne ganz indifferente Körper, wie z. B. die Toxalbumine, die intensivsten Giftwirkungen entfalten. Für zahllose Stoffe fehlt uns also auch der erste Einblick in das Zustandekommen ihrer pharmakodynamischen Wirkung. Für die Elektrolyte haben uns die Lehren van't Hoffs und Arrhenius' einen ersten solchen Einblick gewährt. Auch auf die Lehre von der Wirkung der Narkotika hat die physikalische Chemie ein helles Licht geworfen. Die dunklen Vorgänge bei der Aufsaugung von Flüssigkeiten durch tierische Membranen haben physikalisch-chemische Untersuchungen dem Verständnis näher gebracht. Es ist zu hoffen, daß die neue Lehre den

biologischen Wissenschaften, nicht zuletzt der Pharmakologie, noch vielfache Anregung und Befruchtung bringen werde.

---

## B. Methodologischer Teil.

1. **Plasmolytische Methode.** (De Vries). Am geeignetsten für plasmolytische Versuche sind die, auch von De Vries hauptsächlich benutzten, Tradescantiazellen, d. h. die Epidermiszellen von der Unterseite des Blattes von Tradescantia discolor. Tradescantia wird in allen Gewächshäusern gezogen; man kann daher Blätter zu jeder Zeit und an jedem Ort haben. So notwendig es einerseits ist, bestimmte pharmakodynamische Wirkungen an verschiedenen Versuchsobjekten zu prüfen, so wichtig ist es andererseits, für Anstellung gleichartiger Versuche ein Objekt zu haben, das einem jeden Beobachter zu jeder Zeit zugänglich ist. Tradescantia gehört zu der Familie der Amaryllideen. Sie besitzt eine Grundrosette lanzettlicher, fleischiger Blätter, die bei Tradescantia discolor auf der Unterseite schön violett gefärbt sind. Dies rührt daher, daß die Epidermiszellen der Blattunterseite von violettem Zellsaft erfüllt sind. Diese Zellen sind im allgemeinen regelmäßig hexaedrisch, mit Ausnahme der, gerade unter dem Mittelnerven liegenden, Zellen. Diese sind zwar auch sechseckig, aber in die Länge gestreckt, wie Fig. 3 S. 10 zeigt; benachbarte Zellen haben genau die gleiche plasmolytische Grenzlösung, d. h. die ersten Spuren von Plasmolyse treten in ihnen bei genau der gleichen Konzentration auf. Die Zellen neben dem Mittelnerven verhalten sich ebenfalls untereinander sehr gleichartig; aber sie haben eine etwas andere plasmolytische Grenzlösung als die Zellen unmittelbar unter dem Mittelnerven. Die übrigen Epithelzellen der Unterseite sind nicht zu gebrauchen, weil eng benachbarte Zellen sich oft ganz verschieden verhalten. Die Zellen unter dem Mittelnerven (bezw. unmittelbar neben demselben) zeigen ferner nicht in der ganzen Länge des Blattes den gleichen osmotischen Druck, sondern derselbe nimmt von der Spitze nach der Basis stetig zu. In der Mitte des Blattes ist aber diese Zunahme eine sehr geringe: daher ist dieser Teil des Blattes für die Versuche zu benutzen. Man macht hier in der Entfernung von 1—1½ mm Querschnitte in die Epidermisschichte unmittelbar unter dem etwas vorspringenden Mittelnerven; sodann schneidet man mit dem Rasiermesser mit flachem Schnitt längs des Mittelnerven entlang, und erhält so 20, 30 und mehr Einzelpräparate. Man stellt die Versuche nicht auf dem Objektträger oder im hängenden Tropfen an, sondern in Blockschälchen mit reichlicher (ca. 5 ccm) Flüssigkeit. In jedes Schälchen gibt man 2—3 Präparate, und sorgt durch Untertauchen dafür, daß dieselben rings von Flüssigkeit umgeben bleiben. Man kann die Präparate in den Schälchen selbst unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrößerung (50—60 fach linear) untersuchen. Will man stärkere Vergrößerungen anwenden, so bringt man das Präparat vorsichtig mit einem Tropfen der Lösung auf einen Objektträger und legt es dann wieder in das Schälchen zurück. — Es fragt sich nun, nach welcher Zeit man untersuchen soll. Vor allem ist es — wie bei allen vergleichenden Versuchen — notwendig, daß man

stets gleichmäßig verfährt; d. h. hier also, daß man stets nach der genau gleichen Zeit untersucht. DE VRIES meint, daß 1—2 Stunden ausreichend seien; über 4—6 Stunden sei er im allgemeinen nicht hinausgegangen. Ich habe für die Ermittelung der isotonischen Grenzkonzentrationen stets nach 3 Stunden untersucht, und schlage vor, diese Zeit als eine durchaus geeignete festzuhalten. — Die Versuche sind, wie betont, vergleichende. Man hat also zu jeder Serie von Versuchen die Vergleichslösung („die Kontrolle") hinzuzufügen. Als solche benutzt man entweder Rohrzucker: von diesem stellt man Proben an mit 0,20 — 0,21 — 0,22 — 0,23 — 0,24 — 0,25 Grammolekel in 1 l Wasser; oder man verwendet Kochsalzlösungen mit 0,12 — 0,13 — 0,14 — 0,15 Grammmolekel in 1 l Wasser. Ich schlage vor, immer die gleichen Vergleichslösungen zu benutzen, und zwar Chlornatriumlösungen von 0,6 % — 0,7 % — 0,8 % — 0,9 % — 1,0 %. Eine große Anzahl von Bestimmungen hat mir ergeben, daß nach drei Stunden eine deutliche Plasmolyse im Durchschnitt in einer 0,8 % NaCl-Lösung zu beobachten ist. Die gewählten Konzentrationen liegen genügend weit auseinander, um deutliche Unterschiede in der Wirkung zu zeigen, andererseits genügend nahe, um hinreichende Genauigkeit zu gestatten. Will man die Genauigkeit erhöhen, so kann man 0,65 % — 0,75 % — 0,85 % — 0,95 % Lösungen einschieben. Mit den NaCl-Lösungen vergleicht man die zu untersuchenden Stoffe in Konzentrationen von ebenfalls $^1/_{10}$ Proz. Abstand. Diese Konzentrationen sind allerdings nicht dem Gehalt der verschiedenen Lösungen an Grammolekeln parallel, und das könnte als berechtigter Einwurf gegen das vorgeschlagene Verfahren gelten. Aber zunächst sollen doch nur genaue absolute Zahlen für NaCl-Lösungen, sodann für weitere (am gleichen Objekte zu untersuchende) Stoffe ermittelt werden, unbekümmert um alle theoretischen Erwägungen. Hat man die Bestimmungen exakt, bis auf $^1/_{10}$ % genau, ausgeführt, so kann man leicht aus den Gewichtsprozenten den „Molengehalt" der Lösungen (Gehalt an Grammolekeln) berechnen; eventuell kann man für eine zweite Versuchsreihe nunmehr Lösungen mit einem Abstand von $^1/_{10}$ Molengehalt benutzen.

Für Bestimmungen der plasmolytischen Grenzkonzentrationen benutzt man, wie betont, Tradescantiazellen. Handelt es sich jedoch darum, zu entscheiden, ob eine Lösung überhaupt eindringt oder nicht, so kann man mit Vorteil auch andere Versuchsobjekte gebrauchen. Ich nenne als geeignete Spirogyrazellen und die Zellen der Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae.

Die Fadenalge Spirogyra kommt in zahlreichen Spezies in unseren stehenden, bezw. langsam fließenden, Gewässern vor. Man kann sie sich vom Frühling bis zum Herbst aus dem Freien holen; man kann sie aber auch zweckmäßig im Laboratium halten und züchten. Man bringt einen größeren Klumpen Algen in eine Schüssel reinen Wassers, spült tüchtig durch, um Schlamm und Wassertiere zu entfernen, füllt dann hohe, enge Standgefäße mit reinem Wasser, dem 10 Proz. einer Pflanzen-Nährlösung (s. Kap. IV) zugefügt sind, und gibt in jedes Gefäß eine tüchtige Portion Algen. Die Gläser stellt man an einen kühlen Ort, zu dem diffuses Licht Zutritt hat (nicht aber direktes Sonnenlicht, das das Wasser erwärmt und die Entwickelung von Bakterien und damit das Absterben der Spirogyren begünstigt). Wenn man das Wasser alle Wochen erneuert, kann man die Spirogyren monatelang halten. Die Spirogyren haben ihren Namen von den spiralig gewundenen, grünen Chlorophyllbändern, die den Zellen ein sehr zierliches Aussehen geben. In den Chlorophyllbändern sind hell-

glänzende Stärkekörner eingelagert. Protoplasma, Chlorophyllbänder, Stärkekörner und Zellsaft sind eingeschlossen von der Plasmahaut, die der Cellulosemembran eng anliegt. Das Protoplasma nimmt dem Zellsaft gegenüber ein verhältnismäßig geringes Volumen ein; es bildet eine Anhäufung um den zentral gelegenen Kern herum, von der schmale Stränge nach der Plasmahaut hinstrahlen. In konzentrierten Salzlösungen (1 % NaCl und mehr) löst sich die Plasmahaut von der Zellwand ab, zunächst an den Ecken, sodaß hier Lücken entstehen. Indem immer mehr Wasser aus dem Zellsaft austritt, zieht sich der Plasmaschlauch immer mehr zusammen und bildet schließlich einen runden Klumpen, in welchem die Chlorophyllbänder einander genähert erscheinen: ein sehr charakteristisches Bild (s. Fig. 6). — Wenn in einer Lösung, die einen größeren molaren Gehalt besitzt als das Innere der Zellen (also einen osmotischen Druck gleich einer 1 % NaCl-Lösung oder höher), Plasmolyse nicht eintritt, so ist dies, nach den, im allgemeinen Teile gemachten, Auseinandersetzungen, ein Beweis dafür, daß die betreffende Substanz mit Leichtigkeit in die Zellen eintritt. — Den Eintritt gewisser Substanzen in Spirogyrazellen kann man direkt unter dem Mikroskope verfolgen — von solchen nämlich, die im Zellsafte Fällungen hervorrufen. Der Zellsaft der Spirogyren enthält Gerbsäure. Koffein, Antipyrin, Alkaloide




Fig. 6. Spirogyrazellen. *a* normal, *b* Plasmolyse, *c* Ausfällung von Gerbsäure.

werden durch Gerbsäure gefällt. Diese Substanzen bewirken einerseits in konzentrierten Lösungen keine Plasmolyse, andererseits rufen sie schon in sehr verdünnten Lösungen Fällungen in den Spirogyren hervor: folglich dringen sie mit Leichtigkeit in das Innere dieser Zellen ein.

Ein sehr brauchbares Objekt für das Studium der Plasmolyse sind nach Overton die Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae, einer, in Mitteleuropa in stehenden Gewässern allgemein verbreiteten, Ranunkulacee. Das Plasma dieser Zellen zeigt sogenannte „Protoplasmaströmung". Andererseits lassen die Zellen das Phänomen der Plasmolyse gut beobachten. Auch wird durch Gerbsäure-fällende Substanzen Trübung in ihnen hervorgerufen. Diese Zellen bieten den großen Vorteil, daß sie direkt erkennen lassen, ob eine eindringende — oder nicht eindringende — Substanz zugleich Schädigung der Lebensenergie der Zellen hervorruft. Nicht eindringende Substanzen rufen in stärkeren Konzentrationen Plasmolyse hervor. Ist dieselbe gering, so geht die Plasmaströmung unbehindert weiter; ist sie stark, so wird sie sistiert. Bringt man starkplasmolysierte Zellen in isotonische Lösungen (oder in Wasser) zurück, so vergeht die Plasmolyse: der Zellinhalt preßt sich wieder überall der Zellmembran eng an; aber eine Protoplasmaströmung kommt nicht mehr zustande: starke Plasmolyse hat also den, für die Erhaltung des Lebens notwendigen, micellaren Aufbau des Protoplasmas zerstört. — Dringt die Substanz leicht in Zellen ein, so tritt auch in konzentrierter Lösung keine Plasmolyse der Zellen ein; dringt sie langsam ein, so erfolgt zunächst schwache Plasmolyse, die sich aber später ausgleicht. Ist die eindringende Substanz für das Zellprotoplasma indifferent, so geht die Plasmaströmung weiter, ist sie ein Protoplasmagift (s. Kap. IV),

so wird die Bewegung dauernd, ist sie ein Narkotikum, so wird sie vorübergehend aufgehoben und setzt, nach Entfernung des Narkotikums, wieder ein.

2. **Blutkörperchenmethode** (HAMBURGER). Mittels der Blutkörperchenmethode ermittelt man erstens diejenige Konzentration einer Salzlösung, die eben gerade rote Blutkörperchen zur Auflösung bringt, zweitens diejenige (z. B. um $^1/_{10}$ oder $^1/_{20}$ Proz. höhere), die kein Hämoglobin mehr frei macht. Die, zwischen beiden liegende, Konzentration bezeichnet HAMBURGER als „isotonische Grenzkonzentration" („isotonisch" nicht etwa mit dem Inhalt der roten Blutkörperchen, sondern mit denjenigen Konzentrationen anderer Salz-, Zucker- etc.-Lösungen, die ebenfalls rote Blutkörperchen eben nicht auflösen). — Man kann zu solchen Versuchen die Blutkörperchen der verschiedensten Tiere: von Pferd, Ochs, Kalb, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen, — auch kernhaltige Blutkörperchen von Huhn, Frosch etc. benutzen. Es ist physiologisch interessant, für eine bestimmte Lösung, z. B. eine Kochsalzlösung, die Grenzkonzentration für die verschiedenen Tierarten zu ermitteln. Sie variiert bei den verschiedenen Tierarten ganz bedeutend (s. spez. Teil).

Für physikalisch-chemische Untersuchungen wählt man zweckmäßig stets das Blut derselben Tierart, und zwar solches Blut, das zu jeder Zeit in genügender Menge und vor allem vollkommen frisch zur Verfügung steht. Sehr bequem ist es, Ochsenblut aus dem Schlachthaus sich holen zu lassen. Ich empfehle aber, für exakte Versuche stets frisch aus der Ader gelassenes Kaninchenblut zu benutzen. Die Manipulationen mit dem Blut im Schlachthaus sind doch nicht so sorgfältig, wie für die Exaktheit der Versuche erforderlich ist (es kann leicht andere Gewebsflüssigkeit sich beimischen oder gar ein Tropfen Wasser, der zahllose Blutkörperchen zerstört, hineingelangen; das Defibrinieren erfolgt nicht so sorgfältig; bei dem Transport wird das Blut geschüttelt etc. etc.). Kaninchenblut empfiehlt sich zur Benutzung, weil Kaninchen die billigsten und andererseits die, am leichtesten zu handhabenden, Versuchstiere sind. Man führt eine Glaskanüle in die eine Carotis des Tieres, entnimmt je nach Bedarf 10, 20, 30 ccm Blut, defibriniert dasselbe und koliert durch ein trockenes Tuch. Es muß sorgfältig vermieden werden, daß das Blut mit Wasser (oder anderer Flüssigkeit) in Berührung kommt. Deshalb dürfen nur ganz trockene Gefäße, nicht etwa mit Wasser ausgespülte, benutzt werden. Ehe man das Blut entnimmt, hat man die zu prüfenden Lösungen fertig gestellt. Stets ist eine Vergleichslösung hinzuzufügen, und zwar am besten Chlornatriumlösung. Die isotonische Grenzkonzentration von NaCl für Kaninchenblut ist zwar in den meisten Fällen 0,525 % (0,50 % NaCl löst Blutkörperchen auf, 0,55 % NaCl löst nicht auf), aber durchaus nicht immer: ich habe sie häufig = 0,475 % bezw. 0,425 % NaCl gefunden. Man stellt also stets folgende Serie von NaCl-Lösungen zum Vergleiche auf: 0,40 % — 0,45 % — 0,50 % — 0,55 % — 0,60 % NaCl. Mit diesen Lösungen vergleicht man Lösungen der zu untersuchenden Substanzen, deren Konzentrationen ebenfalls um je 0,05 Gewichtsprozent voneinander verschieden sind. Am besten macht man sich von NaCl, sowie von den zu untersuchenden Substanzen 10 % Stammlösungen, d. h. man löst 10 g Substanz in ca. 90 ccm Aq. dest. auf, bringt die Lösung in einen 100 ccm-Meßkolben und füllt mit $H_2O$ bis genau auf 100 ccm auf: dann hat man eine Lösung, die in je 1 ccm 0,1 g Substanz enthält. Von der 10 % NaCl-Lösung wird mit einer, in $^1/_{100}$ ccm geteilten, Meßpipette 0,4 ccm abgemessen und in einen kleinen 10 ccm-

Meßzylinder einfließen gelassen; dieser wird mit Aq. dest. genau auf 10 ccm aufgefüllt: so erhalten wir eine 0,4 % NaCl-Lösung. In entsprechender Weise werden 10 ccm von einer 0,45 %, 0,50 %, 0,55 % NaCl-Lösung, sowie von den zu untersuchenden Substanzen in den passenden Konzentrationen hergestellt. Die Lösungen werden in Reagensröhrchen von möglichst gleicher Weite geschüttet, die vorher genau etikettiert wurden. In jedes Röhrchen kommen nun je 10 Tropfen des defibrinierten Kaninchenblutes. Die Lösungen mit den Blutproben werden dreimal umgeschwenkt und sodann ruhig stehen gelassen. Nach 24 Stunden wird dann beobachtet, ob die, über der Blutkörperchenschicht stehende, Lösung ungefärbt, oder ob sie rötlich („eben erkennbar" — oder „deutlich rot"), oder ob sie intensiv scharlachrot gefärbt ist. Ist die Lösung ungefärbt, so sieht man zu, ob die Sedimentschicht der roten Blutkörperchen nach oben glatt abschneidet (dies muß z. B. bei der 0,55 % NaCl-Probe bei sorgfältigem Arbeiten der Fall sein), oder ob sie von einer, einige Millimeter hohen, Wolke gelösten Blutfarbstoffes überlagert ist. In diesem Falle hat durch die einwirkende Lösung schließlich eine Schädigung der roten Blutkörperchen sich geltend gemacht, die aber sehr allmählich eingetreten ist, sodaß erst nach Absetzen der Erythrocyten die Lösung eines Teiles derselben erfolgt ist. Es kann vorkommen, daß die obere Hälfte der Lösung wasserklar erscheint; dann beginnt eine Rötung der Lösung, die nach unten zu rasch zunimmt, sodaß das unterste Drittel tief scharlachrot gefärbt ist; eine Sedimentschicht von roten Blutkörperchen ist überhaupt nicht vorhanden: sämtliche Erythrocyten haben sich unter der Einwirkung des schädigenden Agens allmählich aufgelöst. Dieses Phänomen beobachtet man z. B. bei alkalisch bezw. sauer reagierenden Salzen. Fügt man einer solchen Lösung so viel Säure bezw. Alkali zu, daß gerade neutrale Reaktion erreicht wird (wodurch natürlich der Molengehalt der Lösung verändert wird), so sedimentieren nunmehr die Blutkörperchen glatt, ohne Farbstoffabgabe — falls nicht etwa die betreffende Substanz auch in neutraler Lösung auf die Blutkörperchen spezifisch schädigend wirkt. — Kann man Schädigungen der roten Blutkörperchen durch spezifische Giftwirkung, oder durch saure oder alkalische Reaktion, ausschließen, so ist die Auflösung bezw. Nichtauflösung der Erythrocyten nur von der osmotischen Konzentration der Lösung und von der Fähigkeit, in die Zellen einzudringen bezw. nicht einzudringen, bedingt; — und umgekehrt: Wenn die Auflösung der Erythrocyten der Molenzahl der Lösung genau parallel geht, so können wir ein Eindringen der Substanz, sowie eine spezifisch schädigende Wirkung derselben auf die roten Blutkörperchen, ausschließen.

Löst die zu untersuchende Substanz auch in stärkeren Konzentrationen die Kaninchenblutkörperchen auf, so stellt man folgenden Versuch an: Man fügt zu der betreffenden Lösung 0,9 Proz. Chlornatrium hinzu (eine 0,9 % NaCl-Lösung ist mit Kaninchenblut isosmotisch). Nun kann zweierlei eintreten: die roten Blutkörperchen lösen sich in dieser Probe nicht auf, dann ist die zu untersuchende Substanz eine leicht eindringende, aber nicht spezifisch schädigende — oder die roten Blutkörperchen lösen sich trotz Anwesenheit des NaCl auf, dann besitzt die Substanz spezifisch hämolytische Giftwirkung.

3. **Ermittelung des osmotischen Druckes von Blutserum** (und anderen organischen Flüssigkeiten) **mittels der** Hamburgerschen **Blutkörperchenmethode.** — Genaue Bestimmungen mittels physikalischer Methoden (Gefrierpunktserniedrigungsmethode) haben gezeigt, daß Blut-

serum und Gesamtblut genau den gleichen osmotischen Druck besitzen. — Mittels physiologischer Methoden ermitteln wir den osmotischen Druck des Blutserums. Blutserum von Kaninchen können wir auf zweierlei Art gewinnen. 1. Wir entnehmen einem kräftigen Kaninchen 50 ccm Blut, das wir direkt in ein Becherglas fließen lassen. Dieses Blut lassen wir in einem geheizten Zimmer langsam abkühlen und stellen es dann an kühlem Ort in eine geräumige, feuchte Kammer. Das Blut gerinnt: der Blutkuchen zieht sich zusammen und preßt klares, gelbgefärbtes Serum aus. Dieses pipettiert man nach 12—24 Stunden ab und erhält, wenn man vorsichtig verfährt, reines, blutkörperchenfreies, Serum. — 2. Man defibriniert Kaninchenblut und zentrifugiert es 30 Minuten lang; es sondert sich dann das Blut in eine Blutkörperchen- und eine Serumschicht; die letztere gießt oder pipettiert man ab.

Man setzt nun folgende Versuche an: In sechs enge, kleine Reagensröhrchen, die 5—6 ccm fassen und sämtlich gleich weit sein sollen, bringen wir je 1,8 ccm Serum. Dazu fügen wir in Gläschen No. 1 1,8 ccm destilliertes Wasser, zu No. 2 1,9 ccm $H_2O$, zu No. 3 2,0 ccm $H_2O$, zu Nr. 4 2,1 ccm $H_2O$, zu No. 5 2,2 ccm $H_2O$, zu No. 6 2,3 ccm $H_2O$, und mischen überall gut durch. Schließlich bringen wir in jedes Gläschen je vier Tropfen defibriniertes Kaninchenblut und schwenken jede Probe dreimal um. Vier Tropfen Blut sind = 0,2 ccm; 1,8 Serum + 0,2 Blut gibt 2 ccm Gesamtflüssigkeit. Diese sind mit 1,8 — 1,9 — 2,0 — 2,1 — 2,2 — 2,3 ccm Wasser verdünnt worden. (Die Verdünnung muß natürlich vor dem Hinzufügen der roten Blutkörperchen vorgenommen werden.) — Gleichzeitig hat man in (gleichartige) Reagensröhrchen je 4 ccm 0,40 — 0,45 — 0,50 — 0,55 — 0,60 % NaCl-Lösung gegeben, vier Tropfen des gleichen Blutes hinzugefügt und umgeschüttelt. Nach 24 Stunden beobachtet man, in welchem Serum-$H_2O$-Gemisch einerseits, in welcher NaCl-Lösung andererseits Auflösung von roten Blutkörperchen eingetreten ist. Es sei dies z. B. der Fall in 2 ccm Serum + 2 ccm $H_2O$, sowie in 0,50 % NaCl. Diese beiden Lösungen sind also isotonisch, und es verhält sich dann $(2 + 2) : 2 = x : 0{,}50\,\%$, folglich $x = 1{,}0\,\%$, d. h. der osmotische Druck des Kaninchenblutserums erweist sich (in dem untersuchten Falle) gleich dem einer 1 % Kochsalzlösung. In einem anderen Falle erhielt ich Auflösung der Blutkörperchen

1. in einem Serumgemisch 2 Teile Serum + 2,5 Teile Aq. dest.,
2. in einer 0,40 % NaCl-Lösung.

In diesem Falle verhielt sich also $\frac{2 + 2{,}5}{2} = \frac{x}{0{,}40}$, folglich $x =$ 0,9 % NaCl. Zwischen diesen Werten (0,9 % uud 1,0 % NaCl.) schwankt der osmotische Druck des Kaninchenblutes.

4. **Hämatokritmethode** (Köppe). Als Hämatokrit bezeichnet man ein graduiertes Glasröhrchen, in welchem eine genau abgemessene Menge Blut zentrifugiert wird. Die roten Blutkörperchen sammeln sich vermöge ihrer Schwere in dem peripheren Abschnitt des Röhrchens an. Nach genügend langem Zentrifugieren ändert sich das „Sedimentvolum" (die Länge der Blutkörperchensäule) nicht mehr, und wird nunmehr an der (meist hundertteiligen) Skala abgelesen. Dem Hämatokrit hat Köppe die zweckmäßigste Form gegeben. Ich schildere im folgenden die Köppesche Methode, die allen Anforderungen an Handlichkeit und Exaktheit entspricht. Bei dem Köppeschen Hämatokrit ist das, in 100 Teile geteilte, Glasröhrchen (die „Blutpipette") direkt mit einem Mischgefäß verbunden. An das Glasröhrchen ist nämlich ein Trichter angeblasen, der im Verhältnis

zu der Pipette ein sehr großes Volumen besitzt. Fig. 7 gibt den KÖPPEschen Hämatokrit in natürlicher Größe wieder; *p* ist die Pipette, *M* der Mischraum. Abgeschlossen wird der Hämatokrit durch, mit Kautschuk überzogene, Metallplatten, die durch zwei federnde Bügel *B* gehalten bezw. gegeneinander gepreßt werden. Die Pipetten mit den Metallbügeln werden in passende Hülsen, und in diesen in eine Zentrifuge gebracht und so lange zentrifugiert, bis sich der rote Blutkörperchenzylinder nicht mehr verkleinert.

Die Handhabung des KÖPPEschen Hämatokrits ist folgende: Man benutzt entweder undefibriniertes, aus einem Kapillargebiet der Haut oder einer oberflächlichen Vene entnommenes, oder aus einem größeren Gefäße aufgefangenes, defibriniertes Blut. Bei dem Menschen entnimmt man gewöhnlich das Blut aus der Fingerbeere (eines vorher gut gereinigten und abgetrockneten Fingers). Um einen ordentlichen Blutstropfen zu erhalten, macht man zweckmäßig nicht einen Einstich mit einer Nadel, sondern einen raschen Einschnitt mit einer scharfen, spitzen Lanzette. Drücken an der Fingerkuppe ist zu vermeiden. Bei Tieren entnimmt man frisches Blut aus einer kleinen Vene des Ohres. Man schert die Haare (beim Kaninchen z. B. über der Randvene des Ohres) ab und macht mit einer gebogenen Schere einen flachen Schnitt, der zugleich die Venenwand an einer kleinen Stelle eröffnet: es quillt dann ein kräftiger Blutstropfen heraus. Zur Stillung der Blutung legt man einen, mit Eisenchlorid getränkten, Wattebausch auf oder klemmt mit einer Pinzette ab. — Bei frisch entnommenem Blut hat man natürlich die Gerinnung zu vermeiden. Dies geschieht entweder dadurch, daß man das Blut sehr rasch mit einer vielmals größeren Menge Zusatzflüssigkeit vermischt. Oder man fügt dem Blute gerinnungshemmende Flüssigkeiten zu (z. B. eine 1,5 % Natriumoxalatlösung, die zugleich mit dem Blutserum des Versuchstieres annähernd isosmotisch ist). Oder man fängt das Blut in einer „Ölpipette" (KÖPPE) auf, d. h. man saugt in eine Pipette Zedernöl auf, das man wieder ausbläst; dadurch wird die Pipettenwand von einer feinen Schicht Öl überzogen, die die Gerinnung des Blutes verhindert. Zentrifugiert man nun, so sammelt sich das Öl (wegen seiner Leichtigkeit) über dem Plasma zu einer kleinen Säule an, dann folgt das Plasma, dann die Blutkörperchenschicht. Hat man genügend lange zentrifugiert, so gibt die Blutkörperchenschicht, in Teilen von Hundert, den Volumgehalt des Blutes an roten Blutkörperchen an. Man kann den Hämatokrit also auch benutzen, um den Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen festzustellen.

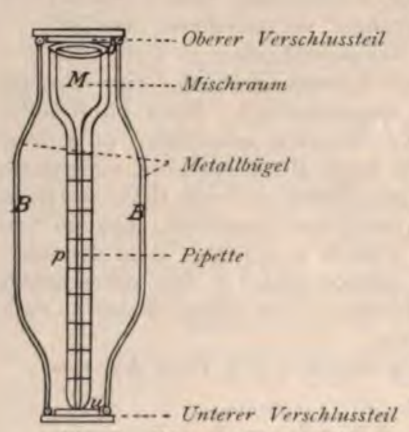


Fig. 7. KÖPPEs Hämatokrit.

Will man ermitteln, in welcher Lösung einer bekannten Substanz (z. B. Rohrzucker oder Chlornatrium) die roten Blutkörperchen dasselbe Volumen einnehmen, wie in ihrem eigenen Plasma, so zentrifugiert man je 100 Teile Blut 1. in einer Ölpipette, 2. in einer 0,22 — 0,23 — 0,24 — 0,25 normalen Rohrzuckerlösung, — oder in einer 0,80 — 0,85

— 0,90 — 0,95 % Chlornatriumlösung. Diejenige Lösung, in welcher die Blutkörperchen das gleiche Sedimentvolumen zeigen wie in der Ölpipette, ist als dem Blutplasma isosmotisch anzunehmen (vergleiche die im „Allgemeinen Teil" gemachten Einschränkungen). Mit den betreffenden Rohrzucker- oder Chlornatrium-Lösungen kann man dann weiter die Lösungen anderer Salze, Zuckerarten etc. vergleichen.

Für viele Untersuchungen ist undefibriniertes Blut nicht geeignet. Es bilden sich nämlich trotz inniger Vermischung des aufgesogenen Blutes in dem Mischgefäß doch sehr häufig kleine Gerinnsel, die natürlich die Gewinnung eines exakten Resultates illusorisch machen. Man verwende deshalb bei größeren Versuchsreihen defibriniertes Blut, und zwar empfehle ich zu vergleichenden Versuchen stets frisch defibriniertes Kaninchenblut zu nehmen (s. oben). Ehe man das defibrinierte Blut in die Pipette aufsaugt, ist es (falls es einige Zeit gestanden hat) mit einem Glasstab gut durchzurühren, damit man eine gleichmäßige Verteilung der roten Blutkörperchen erhält.

Um mit dem KÖPPEschen Hämatokriten exakte Resultate zu bekommen, ist sehr sauberes Arbeiten erforderlich. Man zieht das Blut möglichst bis Teilstrich 100 auf; jedenfalls aber nicht weiter, weil bei dem Zurückdrängen der Blutsäule doch reichlich Blutkörperchen an der Pipettenwand haften bleiben. Nach dem Aufsaugen liest man rasch ab; hat man bis auf weniger als 100 aufgesogen, so ist das Resultat auf 100 umzurechnen. KÖPPE empfiehlt Verbindung der Pipette durch einen Gummischlauch mit einer leicht gehenden Pravazspritze; nach meinen Erfahrungen erfolgt — bei einiger Uebung — das Aufsaugen am einfachsten und sichersten durch den Mund (mittels Kautschukschlauches mit angesetztem Glasrohr). Hat man das Blut aufgesogen, so muß die Spitze der Pipette von anhaftendem Blute gereinigt werden. Dies geschehe nicht durch ein poröses Tuch, weil dieses vermöge seiner Kapillarität Blut aus der Pipette herauszieht, was sofort durch Sinken des Blutzylinders bemerklich wird. Man nimmt am besten Seidenpapier und wischt sorgfältig um die Oeffnung der Pipette herum ab. Dann setzt man die Spitze der Pipette in die Mischflüssigkeit und saugt letztere rasch auf, bis der Mischtrichter fast voll ist. Vorher hat man die Bügel, die die Pipette halten und verschließen, bereitgelegt. Die Spitze der Pipette setzt man nun rasch auf *u* auf, ehe sich die roten Blutkörperchen in der Pipette zu senken beginnen (ein Tröpfchen Mischflüssigkeit kann ohne Schaden beim Aufsetzen unten austreten, dagegen muß natürlich ein Austritt von Blutkörperchen sorgfältig vermieden werden). Hat man die Pipette auf *u* fest aufgesetzt (so zwar, daß die Teilung zwischen die Bügel kommt), so mischt man mit einer dünnen Glasnadel Blut und und Mischflüssigkeit gut durch, und schiebt nun den Verschlußteil *o* über das obere Ende der Pipette. Die so verschlossene Pipette bringt man in ein passendes zylinderförmiges Gefäß und in diesem in die Zentrifuge. Als Zentrifuge wird man keinesfalls eine Handzentrifuge benutzen, denn das Zentrifugieren muß sehr lange fortgesetzt werden. Man verwendet eine Kreiselzentrifuge, die man zehn und mehrmal in Tätigkeit setzen muß, oder besser eine, durch Wasser- oder andere Kraft getriebene, Zentrifuge. Es ist notwendig, daß die Pipetten von dem Mittelpunkt der Zentrifuge gleich weit entfernt sind. Ist man nicht sicher, daß dies genau der Fall ist, so wechselt man zweckmäßig die Pipetten alle fünf Minuten gegeneinander aus. Im Anfang nimmt das Blutkörperchenvolumen rasch ab, dann aber sehr langsam. Man muß oft länger als eine Stunde

zentrifugieren, bis man Konstanz des Sedimentvolumens erhält(!). Bei genuinem Menschenblut nimmt nach KÖPPE die Blutkörperchensäule ein Volumen von ca. 50 % ein; bei defibriniertem Kaninchenblut fand ich das Blutkörperchenvolumen (nach einer Stunde Zentrifugierens) viel kleiner = 30—33 %.

5. **Gefrierpunktserniedrigungsbestimmung** (BECKMANN). Zur Bestimmung des Gefrierpunktes von Lösungen dient der BECKMANNsche Apparat. Derselbe besteht aus folgenden Teilen (s. Fig. 8): Das Glasrohr *A* ist zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit und des unteren Teiles des Thermometers bestimmt. Die Flüssigkeit muß das Quecksilbergefäß des Thermometers allseitig umgeben; hierzu sind bei den gewöhnlichen Apparaten 15 ccm erforderlich. Je weniger Flüssigkeit benutzt wird, desto weniger genau sind die Bestimmungen. Das Glasrohr *A* ist durch einen Korkring in ein weiteres Glasrohr *B* eingesetzt. Der, zwischen *A* und *B* befindliche, Luftmantel dient zur Abkühlung der Versuchsflüssigkeit. Der Luftmantel wird seinerseits dadurch abgekühlt, daß *B* in eine Kältemischung eingesetzt wird. Zur Kältemischung wird Viehsalz + Schnee bezw. fein zerkleinertem Eis benutzt. Der Rührer *R'* dient zur gleichmäßigen Vermischung derselben. Der Rührer *R* ist dazu bestimmt, in der Versuchsflüssigkeit eine gleichmäßige Temperatur herzustellen. Er muß ununterbrochen gehandhabt werden. In der Flüssigkeitssäule in *A* erkaltet nämlich zuerst die Randschicht. Bei der großen Wärmekapazität und dem schlechten Wärmeleitungsvermögen wässeriger Lösungen kann die äußerste Schicht der in *A* befindlichen Flüssigkeit bereits unter 0° abgekühlt sein, während der zentrale, das Quecksilbergefäß des Thermometers berührende, Teil um mehrere Grade wärmer ist. Um dies zu verhüten, muß beständig gerührt werden. — Indem durch die Kältemischung der Luftraum in *B*, und durch diesen die Flüssigkeit in *A*, immer weiter abgekühlt wird, erreicht die Temperatur schließlich den Gefrierpunkt der Versuchsflüssigkeit, und in letzterer treten plötzlich Eiskrystalle auf. Diese Temperatur wird durch den sehr empfindlichen Thermometer T angezeigt. Man benutzt meist Thermo-

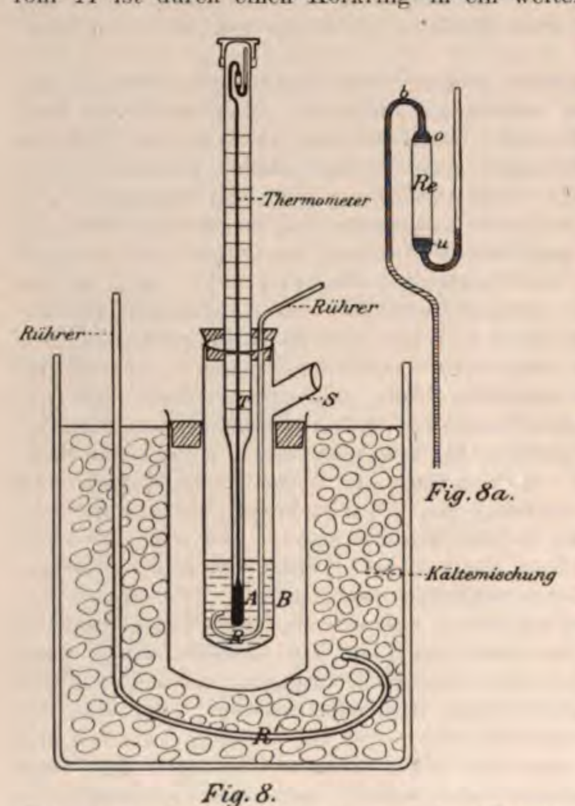



*Fig. 8.*
BECKMANNs Apparat zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung.

meter, die in $^1/_{100}$ Grade Celsius eingeteilt sind. Es ist selbstverständlich, daß die Teilung sich nur über wenige Grade erstrecken kann. Diese Thermometer besitzen keinen absoluten Nullpunkt, sondern es wird für eine Reihe von Bestimmungen jedesmal ein bestimmter Normalpunkt besonders ermittelt. Der Thermometer enthält an seinem oberen Ende ein Quecksilber-Reservoir von der Form, wie Fig. 8*a* es zeigt. Dasselbe ist in seinem unteren Teile mit Quecksilber gefüllt (im übrigen natürlich absolut luftleer). Um den Thermometer gebrauchsfähig zu machen, kühlt man das Quecksilbergefäß bis zu dem Punkt ab, der voraussichtlich den Mittelwert der auszuführenden Bestimmungen darstellt. Will man z. B. Gefrierpunktsbestimmungen an wässerigen Lösungen machen, so bringt man den Thermometer in Eiswasser. Das Ende des Quecksilberfadens stellt sich dann an einer bestimmten Stelle ein. Liegt diese innerhalb der Teilung, nahe dem oberen Ende, so ist der Thermometer für die Bestimmungen brauchbar. Liegt sie aber tief unten am unteren Ende der Teilung, so nimmt man den Thermometer aus dem Eiswasser heraus und erwärmt das Quecksilbergefäß in der Hand. Der Quecksilberfaden steigt dann, durcheilt das ganze Kapillarrohr samt der Biegung bei *b*, tritt in das Reservoir *Re*, bleibt aber (falls die Erwärmung nicht zu weit getrieben, und das Rohr nicht erschüttert wird) vermöge seiner Adhäsion am oberen Ende des Reservoirs haften. Nun schwingt man den Thermometer, ihn an seinem unteren Drittel anfassend, mit kräftigem Ruck. Dadurch wird — vermöge der Zentrifugalkraft — ein Teil des Quecksilbers vom Boden des Reservoirs an dessen Spitze geschleudert und vereinigt sich mit dem, bereits bei *o* befindlichen, Quecksilber. Nun kühlt man den Thermometer wieder in Eiswasser ab und beobachtet, wo der Quecksilberfaden sich einstellt. Tut er dies noch zu tief unten, so erwärmt man nochmals und wiederholt die ganze Prozedur. Stellt sich dagegen der Quecksilberfaden oberhalb der Teilung ein, so hat man zu viel Quecksilber angeschleudert. Man erwärmt dann den Thermometer in der Hand, bis sich eine gewisse Menge Quecksilber bei *o* gesammelt hat, dann klopft man mit dem Finger in kurzen Rucken an das obere Ende des Thermometerrohres, wodurch sich einige kleine Quecksilbertröpfchen bei *o* ablösen und nach *u* hinunterfallen. Dann kühlt man wieder in Eiswasser ab und beobachtet, wo das Ende des Quecksilberfadens sich einstellt. Diese Manipulationen wiederholt man so lange, bis der Thermometer sich für die beabsichtigten Beobachtungen als brauchbar erweist. Die ganze Prozedur erfordert bei einiger Übung nur wenige Minuten Zeit.

Nunmehr bestimmt man den Gefrierpunkt (d. h. die genaue Einstellung des Hg-Fadens) der Kontrollflüssigkeit. Diese sei z. B. destilliertes Wasser. Man füllt *A* mit 15 ccm chemisch reinen Wassers, setzt Thermometer und Rührer ein, und bringt *A* zunächst d i r e k t in die Kältemischung (durch eine geeignete Öffnung in der Metallplatte, die das große Gefäß mit der Kältemischung bedeckt, und in der durch eine zentrale weite Öffnung das Rohr *B* eingelassen ist). Unter beständigem Rühren beobachtet man nun, wie das Quecksilber sich von *o* zurückzieht und wie es, rasch abwärtssteigend, das obere Ende der Thermometerteilung erreicht. Nunmehr wischt man *A* außen mit einem trockenen Tuche rasch ab und setzt es in das Rohr *B* ein. Das Quecksilber sinkt nun langsam weiter, bis das Absinken auf einmal aufhört, und der Hg-Faden unverrückbar stehen bleibt; dies ist der Moment, wo sich Eiskrystalle abzuscheiden beginnen. Man liest nun an der Skalenteilung (ev. unter Zuhülfenahme der Loupe) auf $^1/_{200}$° C. genau ab und wieder-

holt sofort die Bestimmung. Zu diesem Zweck nimmt man $A$ aus $B$ heraus und erwärmt $A$ (unter beständigem Rühren) mit der Hand, aber nur so weit, bis sämtliche Eiskrystalle geschmolzen sind, und das Quecksilber die Teilung eben erst überstiegen hat und noch nicht bis nach $o$ gelangt ist. Dann setzt man wieder $A$ in $B$ ein und wiederholt die Bestimmung. Schließlich nimmt man das Mittel aus drei bis vier Einzelbestimmungen.

Sehr häufig erfolgt das Gefrieren der Flüssigkeit nicht freiwillig. Die Temperatur in $A$ sinkt um ein, zwei, drei und mehr Zehntel Grade unter den faktischen Gefrierpunkt, und es erfolgt dennoch keine Abscheidung von Eis. Diese Erscheinung bezeichnet man als Unterkühlung. Eisbildung erfolgt aber sofort, sowie ein kleinster Eiskrystall in die unterkühlte Masse gebracht wird. Das Einbringen eines Eiskrystalles bezeichnet man als „Impfen“ der Flüssigkeit. Da tierische Flüssigkeiten wie auch Lösungen von Salzen sehr leicht Unterkühlung zeigen, so wird bei physiologischen Untersuchungen ganz allgemein geimpft. Dies geschieht in folgender Weise: Das Rohr $A$ besitzt ein engeres, schräg aufstrebendes, Seitenrohr $S$, das gewöhnlich durch einen Kork verschlossen gehalten wird. Ferner befindet sich in der, das Kühlgefäß bedeckenden, Metallplatte eine runde Öffnung, durch die ein Reagensglas (mit starker Wand) geführt wird. In das Reagensglas werden einige Tropfen destillierten Wassers gegeben, und ein, von einem Korken gehaltenes, enges Glasrohr eingeführt. In der Kältemischung gefriert das Wasser am Boden des Reagensglases rasch zu Eis; mit dem Ende des Glasrohres kann etwas von diesem Eise losgekratzt werden. Will man nun impfen, so öffnet man $S$, hebt den Rührer $R$ bis zur Einmündung des Rohres $S$ in $A$ in die Höhe und streift das Ende des engen Glasrohres mit dem anhaftenden Eise an dem Ring des Rührers ab. Der Rührer wird mit dem Eispartikel in die unterkühlte Flüssigkeit zurückgeführt und diese gefriert nun rasch. Dies gibt sich daran zu erkennen, daß der Quecksilberfaden im Thermometer mit einem Male ein Stück in die Höhe schießt und sich dann lange Zeit unverrückt an einer Stelle hält. Dann, nachdem die Eisbildung in $A$ vollendet ist, beginnt er allmählich wieder zu fallen, indem der Inhalt von $A$ von dem Kältegemisch weiter abgekühlt wird. Der höchste Stand, den das Quecksilber nach der Unterkühlung erreicht (und auf dem es längere Zeit ruhig verharrt) ist der Gefrierpunkt der untersuchten Lösung.

Die Ausführung einer Gefrierpunktsbestimmung ist leicht; um aber befriedigende Resultate zu erhalten, muß sehr sorgfältig gearbeitet werden. Bei dem gewöhnlichen BECKMANNschen Apparat betragen die Fehlergrenzen bis 10%! Um ganz genaue Resultate zu erhalten, muß man mit einem Präzisionsapparat arbeiten, wie er physiologischen Instituten im allgemeinen nicht zur Verfügung steht. Ein solcher Präzisionsapparat gestattet eine Genauigkeit bis auf 0,001° C.; aber er erfordert zur Untersuchung sehr große Flüssigkeitsmengen (z. B. 1 Liter), die bei vergleichenden Versuchen an Tieren im allgemeinen nicht erhältlich sind*). Will man mit dem gewöhnlichen BECKMANNschen Apparate zuverlässige Werte erhalten, so muß man folgende Vorschriften berücksichtigen:

1. Man muß sich angewöhnen, bei allen Bestimmungen genau gleichmäßig zu verfahren: das Rohr $A$ in der Kältemischung stets nur bis zu demselben Punkte abzukühlen, es immer in dem Moment, in dem der Quecksilber-

*) Das Verfahren der Gefrierpunktsbestimmung mittels Präzisionsapparates schildert HAMBURGER „Osmotischer Druck und Ionenlehre“, I. Bd., p. 71 ff.

faden eine ganz bestimmte Stelle (z. B. den Anfang der Skalenteilung) erreicht, in $B$ einzusetzen, das Rühren ununterbrochen in stets gleichem Tempo auszuführen, und bei dem Rühren (das durch Auf- und Abwärtsbewegen des Rührers erfolgt) den Rührer stets gleich hoch — und zwar nicht über das Niveau der Flüssigkeit in $A$ hinaus — zu heben.

2. Es ist stets die gleiche Unterkühlung zu wählen, d. h. immer dann zu impfen, wenn der Quecksilberfaden um einen bestimmten Skalenteil (z. B. um 0,3°) unter den faktischen Gefrierpunkt der Lösung gewichen ist. Dieser muß natürlich erst ermittelt werden: Dies geschieht bei der ersten Bestimmung annähernd genau, exakt bei den folgenden (unter den angegebenen Kautelen auszuführenden) Bestimmungen.

3. Die Kältemischung muß stets die gleiche Temperatur haben, und die Temperatur muß an allen Stellen die gleiche sein. Das letztere erreicht man durch gute Durchmischung mittels des Rührers. Die Kältemischung sei ca. 5° C. kälter als der Gefrierpunkt der zu untersuchenden Flüssigkeit. Sie habe also z. B. — 6°. Diese Temperatur muß (durch Zugeben von Salz oder Eis, oder Ablassen von Schmelzwasser) durch die ganze Beobachtungsserie hindurch eingehalten werden. Man mache deshalb Gefrierpunktsbestimmungen an möglichst kühlen Orten (nicht im geheizten Zimmer, im Sommer nicht in der warmen Tageszeit). — Konstante Temperaturen lassen sich durch den Gebrauch von „Kryohydraten" erzielen. Kryohydrate sind Gemenge von Salz und Eis bestimmter Zusammensetzung, die bei völlig konstanter Temperatur schmelzen. Diese ist

| | | |
|---|---|---|
| für | Kaliumnitrat . . | — 3° C |
| „ | Zinksulfat . . . | — 5° „ |
| „ | Strontiumnitrat . . | — 6° „ |
| „ | Chlorbaryum . . | — 7° „ |

Man bringt in das Kühlgefäß ein Gemisch von fein gepulvertem Salz mit Eis oder Schnee und sorgt dafür, daß stets ein Überschuß von Salz vorhanden ist. — Man kann ferner ein Kühlbad benutzen, dessen Temperatur durch schnelle Verdampfung von Schwefelkohlenstoff oder Schwefeläther konstant gehalten wird (s. Fig. 9). In das Kühlgefäß wird




Fig. 9. Kühlbad mit Aetherverdunstung.

Äther (bis ca. drei Viertel der Höhe) gegeben; in $B$ etwas Alkohol, der als Leiter zwischen dem Äther und der zu untersuchenden Flüssigkeit dient. Das Niveau des Alkohols in $B$ soll etwas niedriger sein als das des Äthers in dem Kühlgefäß. Das Kühlgefäß besitzt einen gut schließenden Deckel. Durch denselben sind zwei Röhren geführt. Die eine $b$ ist unter dem Deckel kurz abgeschnitten und führt zu einer Wasserluftpumpe. Die andere $a$ ist mit einer Flasche $F$ mit Schwefelsäure zum Trocknen der durchstreichenden Luft verbunden. Dieses Rohr setzt sich nach unten fort, ist am Boden des Kühlgefäßes umgebogen

und mit einer Anzahl Löcher versehen. Die durchstreichende Luft bringt den Äther zu schnellem Verdampfen. Die erzeugte Verdunstungskälte läßt sich durch Regulierung des Luftstromes bequem regulieren bezw. konstant erhalten.

4. Um zuverlässige Werte zu erhalten, mache man unmittelbar vor und nach der Untersuchung des Serums etc. eine Kontrollbestimmung mit einer bekannten Flüssigkeit. Nur wenn die Bestimmung vorher und nachher genau die gleichen Werte ergibt, darf man auch die dazwischen liegende Bestimmung für exakt erachten. Ich empfehle, bei allen Bestimmungen stets von einer 1 % Lösung von chemisch reinem NaCl in chemisch reinem $H_2O$ auszugehen. Man erhält nämlich von einer 1 % NaCl-Lösung leichter konstante Werte als von Aq. dest. Die Gefrierpunktserniedrigung einer 1 % NaCl-Lösung ist nach genauesten Bestimmungen mit Präzisionsapparaten = 0,589. Erhält man nun bei einer Untersuchung von Serum folgende Zahlen:

| | | |
|---|---|---|
| | 3,35 | |
| Gefrierpunkt für 1 % NaCl-Lösung | 3,37 | Mittel 3,36 |
| | 3,36 | |
| | 3,34 | |
| „ „ Kaninchenserum | 3,32 | „ 3,33 |
| | 3,33 | |
| | 3,36 | |
| „ „ 1 % NaCl-Lösung | 3,36 | „ 3,36 |
| | 3,36 | |

so ist die Gefrierpunktserniedrigung des Kaninchenblutserums = 0,589 — 0,03 = — 0,559° C.

6. **Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit** (Kohlrausch). Die Leitfähigkeit eines elektrischen Leiters ist umgekehrt proportional seinem Widerstande. Man kann also die Leitfähigkeit durch Messung des Widerstandes bestimmen. Zur Bestimmung des Widerstandes dient die Wheatstonesche Brücke. Dieselbe beruht auf folgendem Prinzip (s. Fig. 10).

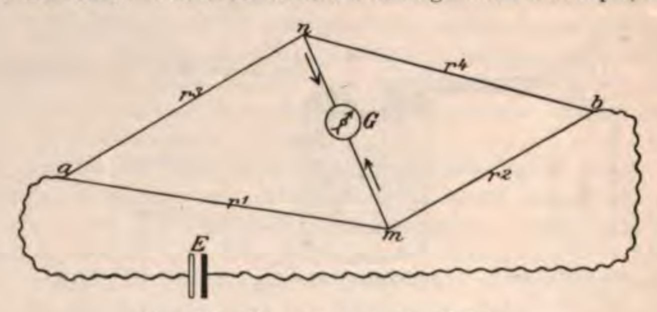



Fig. 10. Wheatstonesche Brücke.

Läßt man einen, von einem Element $E$ ausgehenden, Strom bei $a$ und $b$ sich teilen und verbindet man die Punkte $m$ und $n$ der beiden Teilstrecken durch den Querdraht $mn$, die sogenannte „Brücke", so fließen in der Brücke zwei Ströme von entgegengesetzter Richtung, die sich in $m$ und $n$ von den Strömen $am$ und $an$ abzweigen. Sind diese beiden Ströme an Stärke gleich, so ist die Brücke stromlos. Die Stromlosigkeit wird durch das Galvanometer $G$ angezeigt. Es verhalten sich dann die Widerstände $r_1$, $r_2$, $r_3$, $r_4$ der Leitungsstrecken $am$, $mb$, $an$, $nb$. $r_1 : r_2 = r_3 : r_4$. Schaltet man nun bei $r_4$ den Leiter, dessen Widerstand man be-

stimmen will, ein, bei $r_3$ einen bekannten Widerstand und verschiebt man $m$ zwischen $a$ und $b$ solange, bis in dem Galvanometer $G$ Stromlosigkeit eintritt, so kann man aus den bekannten Größen $r_1$, $r_2$, $r_3$ die unbekannte $r_4$ berechnen. Zur Messung des Widerstandes von Lösungen ist ein, durch dieselben geleiteter, konstanter Strom ungeeignet, da an den Elektroden in der Flüssigkeit Polarisation entsteht und die Polarisationsprodukte die Leitfähigkeit ändern. Man verwendet daher anstatt des konstanten Stromes Wechselströme. Durch die schnell wechselnden Ströme von entgegengesetzt gleichem Werte wird die Polarisation so verringert, daß sie praktisch gleich Null gesetzt werden kann. Die Wechselströme werden durch ein kleines Induktorium erzeugt. Das Galvanometer wird durch ein Telephon ersetzt, dessen Stillschweigen die Stromlosigkeit angibt. — Fig. 11 zeigt die Anordnung des Apparates für Widerstandsbestimmung. $I$ ist das Induktorium, $W$ das Widerstandsgefäß mit der zu untersuchenden Flüssigkeit, $R$ ein Widerstandskasten, $ab$ ein, 1 m

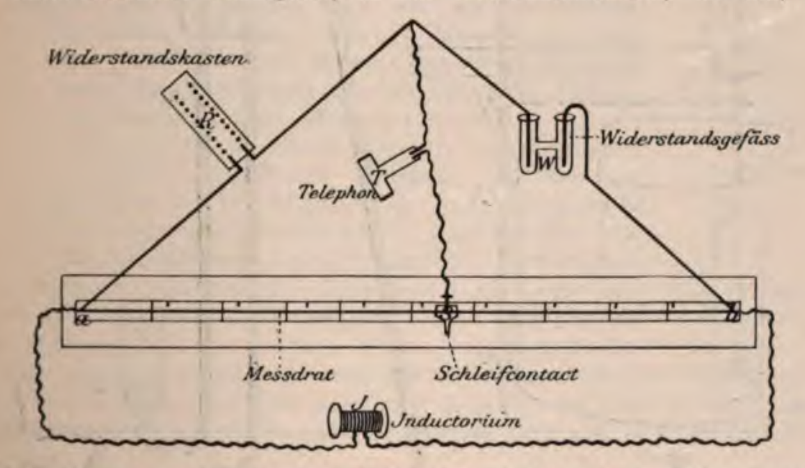



Fig. 11. Bestimmung des elektrischen Widerstandes in Lösungen (nach KOHLRAUSCH).

langer, in $^1/_{1000}$ Teile geteilter, Platindraht; $S$ ein, auf diesem gleitender, Schleifkontakt, $T$ ein Telephon. Hierzu gehört noch ein großer Thermostat, in den das Widerstandsgefäß $W$ eingesetzt wird*). Das Leitvermögen der Elektrolyte ändert sich nämlich beträchtlich mit der Temperatur (es nimmt im Durchschnitt um 2 Proz. für 1° C. zu). Es muß daher während der Widerstandsmessung der Temperaturgrad der zu untersuchenden Flüssigkeit genau festgehalten werden. Die meisten Messungen sind bei 18° oder 25° C ausgeführt worden. Man bedient sich meist des OSTWALDschen Thermostaten, der erlaubt, die Temperatur auf 0,03° konstant zu erhalten (s. Fig. 12). Der Thermostat besteht aus einem großen, kupfernen Gefäß von ca. 10 Litern Inhalt. Das Gefäß trägt in der vertikalen Wand an zwei gegenüberliegenden Stellen Glasfenster, um die Apparate im Inneren des Gefäßes beobachten zu können. Das Gefäß wird mit Wasser gefüllt, das durch eine kleine Gasflamme erwärmt wird. Um eine gleichmäßige Verteilung der Temperatur in dem

*) Der ganze Apparat ist ziemlich teuer (im Gegensatz zu dem BECKMANNschen Apparat zur Gefrierpunktsbestimmung). Es werden sich daher wohl nur wenige medizinische Institute denselben anschaffen. Am besten macht man die Untersuchungen in einem physikalischen Institut, oder in einem chemischen Institute, das ein gut eingerichtetes physikalisch-chemisches Laboratorium besitzt.

Wasser zu erzielen, wird dasselbe durch ein Rührwerk (das durch einen Motor getrieben wird) in beständiger Bewegung erhalten. Zur Regulierung der Temperatur benutzt man den OSTWALDschen Toluolregulator (s. Fig. 12a), der tief in das Wasser im Thermostaten versenkt wird. Der Regulator enthält bei *T* Toluol (das einen sechsmal größeren Ausdehnungskoeffizienten hat als Quecksilber), von *Q* zu *Q'* enthält er Quecksilber. Von *G* her strömt Gas zu. Dasselbe wird durch zwei T-Rohre (T und T') so geleitet, daß es, wenn das feine Glasrohr *R* unten bei *Q'* durch das Quecksilber verschlossen ist, den Weg durch *H* und *g* zu dem Brenner *B* findet. Der Hahn *H* wird so gestellt, daß in *B* nur

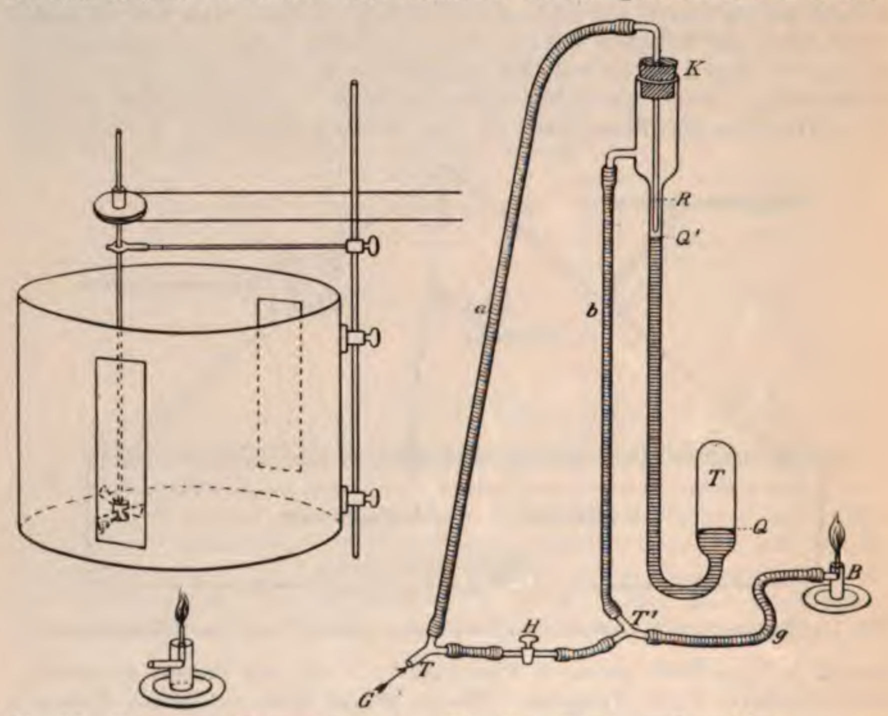



Fig. 12. OSTWALDS Thermostat. Fig. 12a. Thermoregulator hierzu.

eine ganz kleine Flamme brennt, die nicht genügt, die Temperatur in dem Thermostaten z. B. auf 25° zu erhalten. Es sinkt dann das Quecksilber bei *Q'* und das Gas strömt durch *A*, *R*, *b* und *g* zum Brenner *B*: die Flamme wird größer. Durch dieses beständige Spiel wird schließlich eine ganz konstante Temperatur erhalten. Indem man nun das Rohr *R* höher oder tiefer stellt (durch Verschieben in dem Kautschukstopfen *K*) kann man die Temperatur auf 18° oder 25° etc. regulieren. Hat man einmal die Regulation auf 25° genau erreicht, so kann man sie durch Wochen und Monate konstant beibehalten.

Zu den Lösungen, die man untersuchen will, muß man absolut reines destilliertes Wasser benutzen und dasselbe in Gläsern, die kein Alkali etc. an das Wasser abgeben, aufbewahren. Ueber die Darstellung von salz- und $CO_2$-freiem destillierten Wasser siehe COHEN: Vorträge über physikalische Chemie, Leipzig 1901 und HAMBURGER: Osmotischer Druck und Ionenlehre, Wiesbaden 1902. Man wird am besten in physikalischen oder chemischen Instituten für derartige Ver-

suche in größeren Mengen dargestelltes destilliertes Wasser benutzen. Glasgefäße geben — oft sehr reichlich — Alkalien an Wasser ab. Sie werden deshalb vor dem Gebrauch „ausgedämpft"; d. h. das lösliche Alkali des Glases wird mittels eines Dampfstrahles ausgelaugt. Zum Ausdämpfen bedient man sich der, in Fig. 13 wiedergegebenen, Vorrichtung. $A$ ist eine Kochflasche von ca. 200 ccm Inhalt, in welcher Wasser gekocht wird. Mittels eines durchbohrten Korkes wird der Trichter $T$ aufgesetzt, welcher ein Glasrohr $G$ trägt, das mittels des Kautschukrohres $F$ in den Stiel des Trichters festgesetzt wird. Der auszudämpfende Kolben $K$ wird über das Glasrohr gestülpt. Das ablaufende alkalihaltige Wasser sammelt sich in dem Trichter. — Gefäße aus schlechtem Glas (das sehr reichlich Alkali abgibt) kann man auch verwendbar machen, indem man sie mit erwärmtem, flüssig gemachtem, Paraffin anfüllt und dasselbe dann ausgießt. Es bleibt an der Wand eine kontinuierliche Schicht festen Paraffins haften, die den Inhalt des Gefäßes vor der Berührung mit der Glaswand schützt.

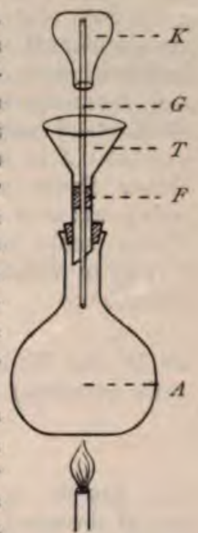


Fig. 13. Ausdämpfen.

Zu vergleichenden Untersuchungen muß man stets dasselbe Widerstandsgefäß benutzen, in welchem Platin-Elektroden von bestimmter Größe, und in bestimmter Entfernung voneinander, unverrückbar angebracht sind. Als Einheit der Leitfähigkeit definiert man die Leitfähigkeit eines Körpers, von dem eine Säule von 1 cm Länge und 1 qcm Querschnitt den Widerstand von 1 Ohm besitzt. Das Leitvermögen, in dieser Einheit ausgedrückt, bezeichnet man als $\varkappa$. Das Leitvermögen ist bekanntlich dem Widerstande umgekehrt proportional; hat also eine Lösung, die sich zwischen zwei Elektroden, welche 1 cm voneinander entfernt sind und je 1 Quadratcentimeter Oberfläche besitzen, einen Widerstand von $\frac{1}{\varkappa}$ Ohm, so ist das Leitvermögen dieser Lösung $\varkappa$. — Fig. 14 stellt ein Widerstandsgefäß in der, von Arrhenius angegebenen, Form dar. Zwei kreisförmige, starke Platinbleche $P_1$ und $P_2$ werden an starke Platindrähte geschweißt und mit Gold gelötet. Diese Drähte sind in Glasröhren $b_1$ und $b_2$ eingeschmolzen, welche in den Ebonitdeckel $d$ des Gefäßes eingekittet sind. Der Deckel ist durch eine tief eingeschnittene Rille fest auf den Rand des Gefäßes aufgesetzt. Ein Thermometer $t$ wird durch eine Öffnung des Deckels in die Lösung $L$ hinabgelassen. In $b_1$ und $b_2$ gibt man Quecksilber und steckt in dasselbe die dicken Zuleitungsdrähte von Kupfer $g_1$ und $g_2$, welche den Anschluß an die Wheatstonesche Brücke vermitteln. — Man fülle das Widerstandsgefäß stets bis zu der gleichen Höhe $aa$ an (die man sich durch eine Marke bezeichnet). Das Glasgefäß wird am oberen Rande in einen dicken Kautschukring (Schirmring) gesteckt und dann in ein Holzbrett eingehängt, welches auf dem Rande des Thermostaten derart aufliegt, daß $aa$ sich in dem Wasser des Thermostaten befindet.

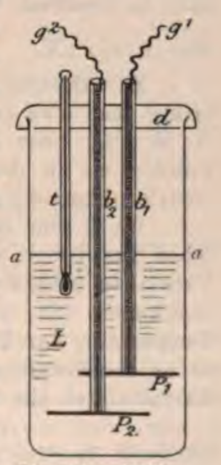


Fig. 14. Widerstandsgefäss nach Arrhenius.

Das **Induktorium** $I$, das durch ein kleines Chromsäure-Element getrieben wird, soll einen hohen Ton geben. Damit dieser Ton bei der Arbeit nicht stört, stellt man $I$ zweckmäßig in eine Schachtel, welche mit Filz ausgefüttert ist — oder man stellt es wenigstens auf Gummistücke.

Soll nun der Widerstand einer Lösung, die sich in dem Widerstandsgefäß W befindet, bestimmt werden, so bringt man, nachdem das Induktorium in Gang gesetzt worden ist, einen bestimmten Widerstand in den **Rheostaten**, und zwar einen solchen, der dem zu erwartenden Widerstand möglichst gleich ist. Sodann verschiebt man den **Schleifkontakt** $S$ so lange auf dem **Widerstandsdraht** $ab$, bis das **Telephon** keinen Strom mehr anzeigt. Tatsächlich schweigt das Telephon niemals ganz: man sucht daher das Minimum der Tonstärke auf, was bei einiger Übung leicht und sicher gelingt. — Schweigt das Telephon, so ist der Zweig, in welchem es sich befindet, stromlos, und es gilt dann folgende Beziehung:

$$X : W = (1000 - a) : a,$$

wo W der Widerstand des Rheostaten, a das Stück auf dem (in $^1/_{1000}$ Teile geteilten) Meßdraht links vom Schleifkontakte ist.

$$X = W \frac{(1000 - a)}{a}.$$

Ist W in Ohm angegeben, so kennen wir durch diese Messung den Widerstand, welchen die Lösung besitzt, ausgedrückt in Ohm.

Die Messungen des Widerstandes von Elektrolyten sind mit Hülfe eines gut funktionierenden Apparates rasch und mit großer Genauigkeit durchzuführen; sie erfordern nur peinlichste Sauberkeit und Genauigkeit bei Ausführung der Vorarbeiten.

Die praktische Ausführung einer Widerstandsbestimmung geht nun folgenden Gang. Zunächst müssen wir die Widerstandskapazität C unseres Widerstandsgefäßes bestimmen. Wir verstehen unter C den Widerstand, welchen eine Lösung, deren Leitfähigkeit gleich der Einheit ist, in diesem Gefäße haben würde. Besitzt eine Lösung, welche das Leitvermögen $\varkappa$ hat, in unserem Widerstandsgefäß den Widerstand X, so ist $X = \frac{C}{\varkappa}$ oder $C = \varkappa . X$.

Zur Bestimmung der Widerstandskapazität des Widerstandsgefäßes bringt man eine Lösung hinein, deren Leitvermögen $\varkappa$ genau bekannt ist (z. B. $^1/_{10}$ oder $^1/_{100}$ Normal-KCl-Lösung), und mißt den Widerstand, welchen sie in dem Gefäße besitzt (X). Aus dieser Messung ergibt sich mittels obiger Gleichung der Wert von C.

Ist C nun ein für allemal bestimmt (in physikalischen oder chemischen Instituten wird man Widerstandsgefäße von bekanntem C zu den Versuchen erhalten), so bringt man die Lösung, deren Leitvermögen man bestimmen will, in W hinein, und bestimmt (nachdem die Lösung die Temperatur des Thermostaten angenommen hat — die Kolben mit den zu untersuchenden Lösungen setzt man zweckmäßig schon vorher in den Thermostaten ein —) den Widerstand $X_1$. Das Leitvermögen $\varkappa_1$ der Lösung ist dann $\varkappa_1 = \frac{C}{X_1}$.

Aus dem Leitvermögen $\varkappa$ einer Lösung kann man die **äquivalente Leitfähigkeit** $\Lambda$ berechnen. $\Lambda$ ist nämlich gleich $\varkappa$, dividiert durch

die Anzahl Grammäquivalente, welche in 1 ccm der Lösung vorhanden sind. Ist diese Anzahl der Grammäquivalente pro 1 ccm = n, so ist $\Lambda = \frac{\varkappa}{n}$. Für einwertige Elektrolyte (z. B. NaCl) fällt das Äquivalentgewicht (58,5) mit dem Molekulargewicht (58,5) zusammen; während für zweiwertige Elemente (z. B. $H_2SO_4$) das Aquivalentgewicht (49) gleich der Hälfte des Molekulargewichtes (98) ist. Das molekulare Leitvermögen ist also bei zweiwertigen Elektrolyten das Doppelte des Äquivalentleitvermögens. Ist nun mittels der WHEATSTONEschen Brücke für eine Lösung, deren äquivalente Leitfähigkeit wir zu kennen wünschen, der Wert $X_1$ bestimmt worden, und zwar mittels der Gleichung

$$X_1 = W_1 \cdot \frac{1000 - a_1}{a_1},$$

worin $W_1$ der Widerstand im Rheostaten und $a_1$ das Stück auf dem Meßdraht links vom Schleifkontakt ist, so ist

$$\varkappa_1 = \frac{C}{X_1} = C \cdot \frac{a_1}{W_1 \cdot (1000 - a_1)},$$

somit die äquivalente Leitfähigkeit der untersuchten Lösung

$$\Lambda = \frac{\varkappa_1}{n} = \frac{C}{n} \cdot \frac{a_1}{W_1 \cdot (1000 - a_1)}$$

(worin C und n bekannt, $W_1$ und $a_1$ durch den Versuch gegeben sind).

Suchen wir als Beispiel die äquivalente Leitfähigkeit von $^1/_{64}$ normal NaCl-Lösung (= 0,091 %) zu bestimmen. C sei bekannt, bezw. von uns durch Vergleichung mit $^1/_{100}$ norm. KCl-Lösung gefunden (s. ob.) = 0,1876; n = $^1/_{64000}$ (da $^1/_{64}$ Grammäquivalent in 1 l oder ein Grammäquivalent in 64 000 ccm gelöst ist).

Wir finden nun, daß das Telephon schweigt bei $W_1 = 128$ und $a_1 = 556$.

Es ist also

$$\Lambda = \frac{0{,}1876}{^1/_{64000}} \cdot \frac{556}{128 \cdot (1000 - 556)}$$

$$\Lambda = 117{,}4.$$

---

# C. Spezieller Teil.

## 1. Untersuchungen über Plasmolyse an Pflanzenzellen.

DE VRIES hat in seiner berühmten Arbeit: „Zur Analyse der Turgorkraft“[20]) folgende Versuche nach der „plasmolytischen Methode“ angestellt.

DE VRIES benutzte zu seinen Versuchen vor allem die Oberhautzellen der Unterseite des Blattes von Tradescantia discolor (s. den „Methodologischen Teil“); außerdem die Epidermiszellen auf der Außenseite der erwachsenen Blattscheide der dunkelroten Form von Curcuma rubricaulis, und drittens die gefärbten Oberhautzellen der Schuppen der Blattstiele von Begonia manicata. Bei jedem Versuche wurde eine Reihe von 6 $KNO_3$-Lösungen, und zwar von 0,10 — 0,11 — 0,12 — 0,13 — 0,14 — 0,15 Grammolekel in 1 Liter Wasser, mit sechs abgestuften Lösungen

der zu untersuchenden Substanz verglichen. Die Versuche wurden in kleinen, verschließbaren Glaszylindern angestellt; in dieselben wurden je 10—15 ccm Lösung gebracht. Die Präparate wurden (bei 13—15° C) zwei Stunden in den Lösungen belassen, darauf herausgenommen und mikroskopisch untersucht. In jeder Versuchsserie wurden die (je 12) nötigen Präparate von genau der gleichen Stelle ein und desselben Blattes etc. entnommen. Die Lösungen wurden, wie bemerkt, nicht nach Gewichtsprozenten, sondern nach Äquivalentgewichten, dargestellt. Die Äquivalentgewichte sind leicht aus den Molekulargewichten zu berechnen (bei $KNO_3$ ist z. B. das Äqu.-Gewicht gleich dem Mol.-Gewicht, bei $H_2SO_4 = {}^1/_2$ Mol.-Gewicht, bei $PO_4H_3 = {}^1/_3$ Mol.-Gewicht). Aus dem Äqu.-Gewicht, bezw. Mol.-Gewicht, ist die gewichtsprozentige Konzentration der Lösungen leicht umzurechnen.

De Vries gibt die Resultate seiner Untersuchungen in Form von Tabellen. Jede Tabelle enthält in der linken Hälfte die Versuche an der zu prüfenden Substanz, in der rechten Hälfte die Kontrollversuche an $KNO_3$-Lösungen. n bedeutet, daß am Ende des Versuches keine Plasmolyse eingetreten ist; hp, daß ungefähr die Hälfte der Zellen; p, daß alle oder nahezu alle Zellen plasmolysiert sind. IC bedeutet Isotonische Konzentration, i. e. diejenige Konzentration, bei der Plasmolyse eben noch nicht eintritt. Unter der Rubrik „Verhältnis" findet sich die Verhältniszahl IC von $KNO_3$ zu IC der untersuchten Substanz. Diese Verhältniszahl mit 3 multipliziert (für $KNO_3$ ist der Koeffizient 3 angenommen worden) ergibt den „Isotonischen Koeffizienten" (vergl. den „Allgemeinen Teil" dieses Kapitels).

I. Rohrzucker, $C_{12}H_{22}O_{11}$, Mol.-Gew. 342.

| | Rohrzucker | | | | Kalisalpeter | | | | Verhältnis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,20 | 0,22 | 0,24 | I. C. | 0,12 | 0,13 | 0,14 | I. C. | |
| I C*) | n | hp | p | 0,22 | n | hp | p | 0,13 | 0,591 |
| II C | n | p | p | 0,21 | n | p | p | 0,125 | 0,595 |
| III T | n | p | p | 0,21 | n | hp | p | 0,13 | 0,619<br>Mittel<br>0,602 |

Isotonischer Koeffizient = 1,81.

Die isot. Grenzkonzentration von $KNO_3$ (Mol.-Gew. 101) ist z. B. für T. = 1,3%
„ „ „ „ Rohrzucker („ 342) „ „ „ = 7,2 „

II. Invertzucker, Gemenge der isomeren Kohlehydrate Dextrose und Lävulose, $C_6H_{12}O_6$, Mol.-Gew. 180.

| | Invertzucker | | | | | | Kalisalpeter | | | | | Verhältnis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,18 | 0,195 | 0,21 | 0,225 | 0,24 | I. C. | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | I. C. | |
| I C | — | n | n | hp | p | 0,225 | — | n | hp | p | 0,14 | 0,622 |
| II C | n | hp | p | — | — | 0,195 | n | p | p | — | 0,125 | 0,641 |
| III C | — | n | hp | p | p | 0,21 | n | hp | p | — | 0,13 | 0,629<br>Mittel<br>0,627 |

Isotonischer Koeffizient = 1,88.

*) C bedeutet in dieser Rubrik, daß als Versuchsobjekt Curcuma rubricaulis diente, T = Tradescantia discolor, B = Begonia manicata.

III—V. Essigsaures Kalium, $KC_2H_3O_2$, Mol.-Gew. 98; Salpetersaures Natrium, $NaNO_3$, Mol.-Gew. 85; Chlorammonium, $NH_4Cl$, Mol.-Gew. 53,5.

| | | | | | Kalisalpeter | | | | Verhältnis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,12 | 0,13 | 0,14 | I. C. | 0,12 | 0,13 | 0,14 | I. C. | |
| $KC_2H_3O_2$ C | n | hp | p | 0,13 | n | hp | p | 0,13 | 1,0 |
| $NaNO_3$ C | n | hp | p | 0,13 | n | hp | p | 0,13 | 1,0 |
| $NH_4Cl$ C | n | hp | p | 0,13 | n | hp | p | 0,13 | 1,0 |
| „ B | n | n | p | 0,135 | n | n | p | 0,135 | 1,0 |
| „ B | n | hp | p | 0,13 | n | hp | p | 0,13 | 1,0 |

Isotonischer Koeffizient für die einwertigen Salze $KNO_3$, $NaNO_3$, $KC_2H_3O_2$, $NH_4Cl$ = 3,0.

VI. Citronensaures Kalium, $K_3C_6H_5O_7$, Mol.-Gew. 306; Äq.-Gew. 102.

| | Citronensaures Kalium | | | | | Kalisalpeter | | | | | | Verhältnis mal 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,20 | 0,22 | 0,24 | 0,26 | I. C. | 0,11 | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | I. C. | |
| I C | — | n | hp | p | 0,24 | — | n | hp | hp | p | 0,135 | 1,675 |
| II C | — | n | n | p | 0,25 | — | — | n | hp | p | 0,14 | 1,680 |
| III C | n | n | p | p | 0,23 | — | n | hp | p | — | 0,13 | 1,696 |
| IV C | n | hp | p | — | 0,22 | n | n | p | p | — | 0,125 | 1,705 |
| V B | n | n | hp | p | 0,24 | n | n | hp | p | — | 0,13 | 1,625 |
| VI B | — | n | n | p | 0,25 | — | — | n | n | p | 0,145 | 1,740 |
| VII B | — | n | n | p | 0,25 | n | n | hp | p | — | 0,13 | 1,560 |
| | | | | | | | | | | | | Mittel: 1,669 |

Isotonischer Koeffizient 5,01.

VII. Äpfelsaures Magnesium, $MgC_4H_4O_5$, Mol.-Gew. 156; Äq.-Gew. 78.

| | Aepfelsaures Magnesium | | | | | | Kalisalpeter | | | | | Verhältnis mal 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,36 | 0,39 | 0,42 | 0,45 | 0,48 | I. C. | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | I. C. | |
| I C | — | — | n | hp | p | 0,45 | — | n | hp | p | 0,14 | 0,622 |
| II C | n | hp | p | — | — | 0,39 | n | p | p | — | 0,125 | 0,641 |
| III C | n | n | p | p | — | 0,405 | n | p | p | — | 0,125 | 0,622 |
| | | | | | | | | | | | | Mittel: 0,628 |

Isotonischer Koeffizient = 1,88.

VIII. Schwefelsaures Magnesium, $MgSO_4$, Mol.-Gew. 120; Äq.-Gew. 60.

| | Schwefelsaures Magnesium | | | | | | Kalisalpeter | | | | | | Verhältnis mal 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,33 | 0,36 | 0,39 | 0,42 | 0,45 | I. C. | 0,11 | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | I. C. | |
| I C | n | n | hp | p | p | 0,39 | n | n | p | p | — | 0,125 | 0,641 |
| II C | n | hp | p | p | — | 0,36 | n | hp | p | p | — | 0,12 | 0,667 |
| III C | — | — | n | n | p | 0,435 | — | n | hp | hp | p | 0,135 | 0,621 |
| IV C | — | — | n | hp | p | 0,42 | — | — | n | n | p | 0,145 | 0,690 |
| | | | | | | | | | | | | | Mittel: 0,655 |

Isotonischer Koeffizient = 1,96.

IX—X. Chlorcalcium, $CaCl_2$, Mol.-Gew. 111; Äq.-Gew. 55,5; und Chlormagnesium, $MgCl_2$, Mol.-Gew. 95; Äq.-Gew. 47,5.

| | | | | | | | Kalisalpeter | | | | | | Verhältnis mal 2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,16 | 0,17 | 0,18 | 0,19 | 0,20 | I. C. | 0,11 | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | I. C. | |
| $CaCl_2$ C | — | — | n | p | p | 0,185 | — | n | n | p | p | 0,135 | 1,459 |
| „ T | n | n | p | p | — | 0,175 | n | n | p | p | p | 0,125 | 1,429 |
| $MgCl_2$ C | — | n | hp | p | p | 0,18 | — | n | n | p | p | 0,135 | 1,500 |
| „ T | — | n | hp | p | p | 0,18 | n | n | p | p | p | 0,125 | 1,389 |

Isotonischer Koeffizient für $CaCl_2$ und $MgCl_2$ = 4,33.

XI. Citronensaures Magnesium, $Mg_3(C_6H_5O_7)_2$, Mol.-Gew. 450; Äq.-Gew. 75.

| | Citronensaures Magnesium | | | | | Kalisalpeter | | | | Verhältnis mal 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,495 | 0,54 | 0,585 | 0,63 | I. C. | 0,11 | 0,12 | 0,13 | I. C. | |
| I C | — | n | hp | p | 0,585 | n | hp | p | 0,12 | 1,231 |
| II C | n | n | p | p | 0,5625 | n | hp | p | 0,12 | 1,280 |
| III C | n | hp | p | — | 0,54 | n | hp | p | 0,12 | 1,333 |
| IV C | n | n | p | p | 0,5625 | n | n | p | 0,125 | 1,333 |
| | | | | | | | | | | Mittel: 1,294 |

Isotonischer Koeffizient = 3,88.

XII. Doppeltsaures citronensaures Kalium, $KH_2C_6H_5O_7$, Mol.-Gew. 230; Äq.-Gew. $\frac{230}{3}$.

| | Doppelts. citronensaures Kalium | | | | Kalisalpeter | | | | | Verhältnis mal 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,42 | 0,45 | 0,48 | I. C. | 0,13 | 0,14 | 0,15 | 0,16 | I. C. | |
| I B | n | p | p | 0,435 | n | n | hp | p | 0,15 | 1,035 |
| II B | n | p | p | 0,435 | n | n | p | p | 0,145 | 1,00 |
| | | | | | | | | | | Mittel: 1,017 |

Isotonischer Koeffizient = 3,05.

XIII. Einfachsaures citronensaures Kalium, $K_2HC_6H_5O_7$, Mol.-Gew. 268; Äq.-Gew. $\frac{268}{3}$.

| | Einfachs. citronensaures Kalium | | | | | | Kalisalpeter | | | | | | Verhältnis mal 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0,27 | 0,29 | 0,31 | 0,33 | 0,35 | I. C. | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | 0,16 | I. C. | |
| I B | n | n | n | p | p | 0,32 | — | n | n | hp | p | 0,15 | 1,406 |
| II B | n | n | hp | p | p | 0,31 | — | n | n | p | — | 0,145 | 1,403 |
| III B | — | n | n | hp | p | 0,33 | — | n | n | p | p | 0,145 | 1,318 |
| IV B | n | p | p | — | — | 0,28 | n | p | p | — | — | 0,125 | 1,339 |
| V C | n | p | — | — | — | 0,28 | n | p | — | — | — | 0,125 | 1,339 |
| | | | | | | | | | | | | | Mittel: 1,361 |

Isotonischer Koeffizient = 4,08.

Die **Bedeutung der isotonischen Konzentrationen** und **Koeffizienten** ist im „**Allgemeinen Teile**" dieses Kapitels klar gelegt worden. Isotonische Konzentrationen sind diejenigen Konzentrationen die mit dem Inhalt der untersuchten Pflanzenzellen gleichen osmotischen Druck besitzen. Sie haben naturgemäß auch untereinander gleichen osmotischen Druck. Salze aus einwertiger Säure und einwertigem Metall haben in gleichmolekularen Lösungen alle denselben osmotischen Druck. Salze aus zweiwertiger Säure und einwertigem Metall haben wiederum untereinander in äquimolekularen Lösungen den gleichen osmotischen Druck, sind aber nicht mit äquimolekularen Lösungen von $KNO_3$, NaCl etc. isotonisch; vielmehr verhält sich der osmotische Druck äquimolekularer Lösungen von $K_2SO_4$ und $KNO_3$ wie 1,5:1, oder nach DE VRIES: der „isotonische Koeffizient" von $K_2SO_4$ ist, den von $KNO_3 = 3$ gesetzt, = 2, oder genauer = 1,81. Die Ursache hierfür ist, daß in äquimolekularen Lösungen von $K_2SO_4$ und $KNO_3$ eine verschieden große Anzahl von Ionen enthalten ist. Tatsächlich entsprechen die isotonischen Koeffizienten DE VRIES' den, durch physikalische Methoden (Gefrierpunktserniedrigungs- bezw. Leitfähigkeitsbestimmungen) gefundenen, Verhältniszahlen der Dissoziationskoeffizienten der untersuchten Salze (s. S. 19).

Systematische Untersuchungen über die Erzeugung von Plasmolyse an Pflanzenzellen durch chemische Verbindungen hat OVERTON vorgenommen und die Resultate dieser Untersuchungen in mehreren in der „Vierteljahrsschrift der Züricher Naturforschenden Gesellschaft"[23, 24, 25]) sowie in der, später noch eingehend zu besprechenden, Broschüre „**Studien über die Narkose**"[26]) niedergelegt. OVERTON stellte seine Versuche nicht an den, von DE VRIES benutzten, Objekten (Tradescantiazellen etc.) an, sondern teils an Spirogyren, teils an den, von ihm besonders empfohlenen, Wurzelhaarzellen von Hydrocharis morsus ranae die im normalen Zustande Protoplasmaströmung zeigen, und daher außer zu plasmolytischen Versuchen auch zum Studium von Protoplasmagiftwirkung (s. Kap. IV) geeignet sind. Sehr lehrreich ist eine Tabelle über, an Spirogyrafäden angestellte, Versuche, die die Beziehungen zwischen Molekulargewicht und plasmolytischer Grenzkonzentration in schöner Weise zeigt:

| Verbindung | Chemische Formel | Molekular-gewicht | Plasmolytische Grenzlösung gefunden | Plasmolytische Grenzlösung berechnet |
|---|---|---|---|---|
| Rohrzucker . . . | $C_{12}H_{22}O_{11}$ | 342 | 6 % | |
| Mannit . . . . . | $C_6H_{14}O_6$ | 182 | 3,5 % | $6 \cdot \frac{182}{342} = 3{,}19\ \%$ |
| Traubenzucker . . | $C_6H_{12}O_6$ | 180 | 3,3 % | $6 \cdot \frac{180}{342} = 3{,}16\ \%$ |
| Arabinose . . . . | $C_5H_{10}O_5$ | 150 | 2,7 % | $6 \cdot \frac{150}{342} = 2{,}63\ \%$ |
| Erythrit . . . . . | $C_4H_{10}O_4$ | 122 | 2,3 % | $6 \cdot \frac{122}{342} = 2{,}14\ \%$ |
| Asparagin . . . . | $C_4H_8N_2O_3$ | 132 | 2,5 % | $6 \cdot \frac{132}{342} = 2{,}32\ \%$ |
| Glykokoll . . . . | $C_2H_5NO_2$ | 75 | 1,3 % | $6 \cdot \frac{75}{342} = 1{,}32\ \%$ |

Wie die Tabelle zeigt, verhalten sich die plasmolytischen Grenzlösungen sehr annähernd direkt proportional ihren Molekulargewichten, eine experimentelle Bestätigung des Satzes: Isosmotische Konzentrationen indifferenter Stoffe verhalten sich direkt proportional den Molekulargewichten.

Äthylalkohol, $C_2H_5OH$, Mol.-Gew. 46, müßte zu $6 \cdot \frac{46}{342} = 0{,}8\,\%$ Plasmolyse von Spirogyren verursachen. Er tut dies aber nicht, auch nicht in viel stärkerer, z. B. 2 % und 3 % Lösung (2—3 % Äthylalkohol ist für Spirogyren durchaus unschädlich). Wenn 3 % wässerige Lösung von Alkohol, die mit einer 22 % Rohrzuckerlösung isosmotisch ist, Plasmolyse nicht hervorruft, so kann dies nur darauf beruhen, daß sie mit großer Leichtigkeit und Geschwindigkeit in die Zellen eindringt, so daß ein irgend beträchtlicher Druckunterschied zwischen Zellinhalt und Umgebung nicht zustande kommt. Wie Äthylalkohol verhalten sich (d. h. machen keine Plasmolyse, dringen also in Zellen mit großer Leichtigkeit ein): Methylalkohol, n und Isopropylalkohol, Isobutylalkohol, Amylalkohol, Allylalkohol, Äthyläther, Essigsäureäthyläther, Phosphorsäuretriäthylester, Äthylurethan und andere Urethane, die niederen ($H_2O$-löslichen) Aldehyde, Paraldehyd, Chloralhydrat, Aceton, Sulfonal, Methyl- und Äthylcyanid, Methylal, Furfurol, Koffein; von aromatischen Verbindungen: Anilin, Formanilid, Acetanilid, Phenol, Resorcin, Orcin, Phloroglucin, Antipyrin.

Es gibt nun Verbindungen, die anfangs Plasmolyse machen, bei denen sich die Plasmolyse aber wieder — entweder bald oder erst nach längerer Zeit — ausgleicht. Das sind solche Verbindungen, die nur langsam in Zellen eindringen, so daß zu Anfang ein bedeutender Druckunterschied zwischen Zellinhalt und umgebender Lösung vorhanden ist, der aber mit dem fortschreitenden Eindringen der Substanz in die Zellen verschwindet. Glykol, Acetamid, Succinimid rufen in stärkerer Konzentration unmittelbar Plasmolyse hervor; aber dieselbe geht innerhalb 5 Minuten zurück, was man direkt unter dem Mikroskope beobachten kann. Bedeutend langsamer dringt Glycerin ein, noch langsamer Harnstoff und noch viel langsamer Erythrit. Die nachfolgende Tabelle gibt ein Verzeichnis von, verschieden rasch in Pflanzenzellen eindringenden, Verbindungen:

| Name der Verbindung | Chemische Formel | Mol. Gew. | Schnelligkeit des Eindringens |
|---|---|---|---|
| Glykol . . . . | $C_2H_4(OH)_2$ | 62 | Die Konzentrationen innerhalb und außerhalb d. Zelle sind nach wenigen Min. im wesentlichen ausgeglichen. |
| Acetamid . . . | $C_2H_3O \cdot NH_2$ | 59 | |
| Succinimid . . . | $C_2H_4{<}^{CO}_{CO}{>}NH$ | 99 | |
| Glycerin . . . | $C_3H_5(OH)_3$ | 92 | Ausgleich (für 2 % Lösungen) in ca. 2 Stdn. vollendet. |
| Harnstoff . . . | $CO{<}^{NH_2}_{NH_2}$ | 60 | Ausgleich (für 1 % Lösungen) in ca. 5 Stdn. vollendet. |
| Thioharnstoff . . | $CS{<}^{NH_2}_{NH_2}$ | 76 | |
| Erythrit . . . . | $C_4H_6(OH)_4$ | 122 | Ausgleich (für 4 % Lösungen) nach 20 Stdn. erst zu $^1/_3$ geschehen. |

Von Alkaloiden sollen die Papaveralkaloide sehr langsam in Pflanzenzellen eindringen: „dementsprechend kann die Protoplasma-

strömung in Zellen, die selbst in einer 2 % Lösung von Morphiumchlorid verweilen, 20 Stunden und darüber anhalten". Der letztere Beweis ist kein zwingender, da Morphin durchaus kein Protoplasmagift ist (vergl. Kap. IV). Bedeutend schneller als das Morphin dringen Salze des Chinins oder Kokains ein. Ihre Salze töten die meisten Pflanzenzellen sehr rasch, selbst noch in sehr verdünnten Lösungen.

Von tierischen Zellen sind Protozoen, Flimmer und Drüsenzellen, Ei-, Sperma- und Furchungszellen, Muskel- und Nervenzellen für Lösungen niederer Alkohole, für Chloroform, Äther, niedere Aldehyde, Aceton leicht permeabel.

Formaldehyd kann kaum das erste Produkt der Kohlenstoffassimilation der Pflanze sein, da es sehr leicht durch Zellen hindurchtritt und schon in einer Konzentration von 1:50000 Pflanzenzellen deutlich schädigt.

Steigert man allmählich die Konzentration von Glycerinlösungen, so bleiben Algen bis zu 10 % Glyceringehalt ganz intakt; bei 20 % gehen Plasmaströmung und $CO_2$-Bildung auf ein Minimum zurück. Bringt man solche Algen plötzlich in Aq. dest., so werden sie durch die riesige, in ihnen vorhandene, osmotische Spannung sofort zum Platzen gebracht.

Overton [24]) untersuchte dann weiter die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution chemischer Verbindungen und ihrer Fähigkeit, in lebende Zellen einzudringen bezw. nicht einzudringen. Salze dringen (wie die Untersuchungen de Vries' zeigten) nicht ein. Sie sind Elektrolyte, die leicht in Ionen zerfallen. Bei Nichtelektrolyten bezw. schwachen Leitern unter den organischen Verbindungen wird die Fähigkeit, einzudringen, durch das Vorhandensein gewisser Atomgruppen beeinflußt. Folgende Gruppen bewirken, und zwar in absteigender Reihenfolge, Verzögerung des Eindringens:

1. Die Amidosäuregruppe.
2. (Die Karboxylgruppe).
3. Die Säureamidgruppe.
4. Die alkoholische Hydroxylgruppe.
5. Die Aldehydgruppe.

Sind mehrere verzögernde Gruppen in einem Molekül enthalten, so addiert sich ihre verzögernde Wirkung.

Schon eine einzige Amidosäuregruppe in einem Molekül hebt die Fähigkeit, einzudringen, fast völlig auf. So dringen z. B. Glykokoll, Alanin, Leucin, Taurin nicht merklich ein.

Der Einfluß der Karboxylgruppe (abgesehen von den Amidosäuren) scheint in verschiedenen Verbindungen verschieden; im übrigen ist er wegen der schädigenden Wirkung der Säuren (lebende Zellen werden schon durch geringe Säurekonzentrationen abgetötet) schwer zu studieren.

Die Säureamidgruppe wirkt viel weniger retardierend als die Amidosäuregruppe. Plasmolyse durch genügend konzentrierte Lösungen geht bald zurück. Bei Anwesenheit von zwei Säureamidgruppen im Molekül erfolgt das Eindringen schon recht langsam.

Eine OH-Gruppe im Molekül vermag das Eindringen nicht zu verzögern. Alle einwertigen Alkohole dringen rasch ein. Enthält aber eine Verbindung außer der OH-Gruppe noch eine andere retardierende Gruppe, so vermehrt die OH-Gruppe den Einfluß der letzteren. Laktamid, $CH_3 \cdot CH \genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup OH}{\diagdown CONH_2}$, dringt z. B. langsamer in Zellen ein als Acetamid und Propionamid. Zwei alkoholische OH-Gruppen bewirken deutliche

Verzögerung: Äthylenglykol, Propylenglykol, Butylenglykol bewirken Plasmolyse; jedoch geht die Plasmolyse ziemlich schnell zurück — Bei Vorhandensein von drei alkoholischen Hydroxylgruppen (Glycerin) ist die Verzögerung schon sehr bedeutend; und eine Verbindung mit vier solchen Gruppen, z. B. Erythrit, dringt nur noch sehr langsam in Zellen ein. Körper mit fünf oder sechs OH-Gruppen (Zuckerarten) dringen überhaupt nicht ein.

Einen noch etwas geringeren verzögernden Einfluß als die OH-Gruppe scheint die Aldehydgruppe zu haben: Glyoxal dringt leichter als Erythrit, Arabinose leichter als Quercit ein.

Die Ketogruppe, die Dialkyloxyde (Äther), die Nitrilgruppe, die Laktonbildung scheint, wenn überhaupt, nur einen sehr geringen retardierenden Einfluß zu haben.

Halogene scheinen gar keinen verzögernden Einfluß zu besitzen. Monochlorhydrin, $C_2H_5\begin{cases} OH \\ OH \\ Cl \end{cases}$, dringt ebenso schnell in den Protoplast ein, wie ein einfacher zweiwertiger Alkohol; Dichlorhydrin so leicht wie ein nicht substituierter einwertiger Alkohol. Die Verbindungen $C_nH_{2n+1}Hal$, — $C_nH_{2n}Hal_2$, — $C_nH_{2n-1}Hal_3$ etc. (z. B. $CH_3Cl$, $CH_2Cl_2$, $CHCl_3$) durchsetzen äußerst schnell den Protoplasten.

Ebensowenig wie die Halogenatome üben Estergruppen irgend welchen verzögernden Einfluß auf das Eindringen von Verbindungen aus. Der Triäthylester der Phosphorsäure, $PO(OC_2H_5)_3$, wie der neutrale Äthylester der Citronensäure, $C_3H_4(OH)(CO_2C_2H_5)_3$, gehen ebenso schnell durch die Protoplasten, wie ein einwertiger Alkohol. — Der Methylester der Gallussäure, $C_6H_2(OH)_3 \cdot CO_2CH_3$, ist ungefähr ebenso permeant wie das Glycerin, $C_3H_5(OH)_3$.

Blausäure und Kohlensäure durchdringen den Protoplasten sofort. (Blausäure soll nach Overton für Pflanzenzellen und viele undifferenzierte Tierzellen keineswegs ein sehr heftiges Gift sein). (?)

Borsäure diosmiert rasch in die Zelle, ungefähr so schnell wie ein zweiwertiger Alkohol.

Ueber das Eindringen von Stoffen gibt in vielen Fällen der Niederschlag von $H_2O$-unlöslichen gerbsauren Verbindungen in gerbsäurehaltigen Pflanzenzellen (Spirogyren) Aufschluß. Durch das Entstehen oder Vergehen des Niederschlages leidet die Vitalität der Zelle anscheinend nicht. Koffein und Antipyrin dringen beispielsweise sehr schnell in Spirogyren ein und bilden Niederschläge (schädigen dabei die Zellen angeblich gar nicht). Vergrößert man die Konzentration in der umgebenden Lösung, so entstehen neue Niederschläge in der Zelle; verkleinert man sie, so verschwinden dieselben wieder. Ammoniak, Mono-, Di- und Trimethylamin, rufen schon in sehr dünnen Konzentrationen Fällung von Gerbsäure hervor; — die Salze dieser Basen erst in konzentrierteren Lösungen. Quaternäre Ammoniumbasen dagegen dringen nicht ein. Die Salze des Ammoniaks, Mono-, Di-, Trimethylamins, sind in wässerigen Lösungen hydrolytisch gespalten. Für das Eindringen der Salze in die Zellen und die Hervorrufung des Niederschlages ist nach Overton die hydrolytische Spaltung maßgebend. Setzt man zu den Lösungen der Salze Spuren der zugehörigen freien Säure zu, so bleibt Niederschlagsbildung aus, weil hierdurch die hydrolytische Spaltung zurückgedrängt wird.

Pyridin und Chinolin dringen sehr rasch in Protoplasten ein. Chinolin erweist sich giftiger als Pyridin. Die wässerigen Lösungen der

Salze von Chinolin und namentlich Pyridin sind stark hydrolytisch gespalten; sie rufen dementsprechend bedeutende Niederschläge in gerbstoffhaltigen Zellen hervor.

Piperidin dringt äußerst leicht ein: in gerbstoffhaltigen Zellen ruft es noch bei einer Verdünnung 1:2000000 Niederschläge hervor. Piperidin soll mehr als 100 mal giftiger sein als Pyridin*).

Die O-freien Alkaloide Koniin, Nikotin, Spartein gehen in freiem Zustande äußerst schnell durch den gesunden Protoplasten hindurch und bewirken schon in sehr verdünnten Lösungen (1:100000) deutliche Niederschläge. Ihre Salze sind mehr oder weniger hydrolytisch gespalten, deshalb bedingen sie in mäßigen Konzentrationen Niederschläge: dieselben bleiben aber aus, wenn man die hydrolytische Zerlegung durch Zusatz von freier Säure zurückdrängt, oder wenn das Salz, wie z. B. bei Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2(HCl)_2$, sauer reagiert.

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$, diosmiert nach Overton ziemlich langsam in die Zellen. Morphin besitzt zwei alkoholische Hydroxylgruppen. Kodein, $C_{18}H_{21}NO_3$, in welchem eines der Hydroxyle des Morphins durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist, dringt viel schneller in Zellen ein, und noch rascher das Thebain, $C_{19}H_{23}NO_3$, in welchem beide Hydroxyle durch Methoxyl ersetzt sind.

Ekgonin, $C_9H_{15}NO_3 + H_2O$, das eine Amidosäure darstellt, und außerdem eine alkoholische Hydroxylgruppe besitzt, geht so gut wie gar nicht in die Zellen über. Ekgonin ist fast völlig ungiftig (Zellen bleiben stundenlang in 2% Lösungen lebend). Kokain, $C_{17}H_{21}NO_4$, dagegen, das sich von Ekgonin durch Ersetzung des Karboxylwasserstoffs durch Methyl und des Hydroxyls durch eine Benzoylgruppe ableitet, dringt rasch in die Zellen ein.

Sehr rasch gehen auch Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, (= Tropasäure — Tropinester), sowie Tropin selbst, in den Protoplasten über.

Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, und Brucin, $C_{23}H_{26}N_2O_4 + 4H_2O$, diosmieren rasch in die Zellen. Strychnin bewirkt Niederschläge in gerbstoffreichen Zellen selbst noch in Verdünnungen von 1:10 Mill. bis 1:20 Mill., falls man genügende Mengen Lösung einwirken läßt.

Die leicht eindringenden Alkaloide (i. e. die freien Basen) sind in Lösungen von 1:100000 bis 1:500000, bei Strychnin noch bei 1:1000000, für Spirogyren giftig. (Die Spirogyren sind besonders empfindlich; die große Mehrzahl der Pflanzen- und Tierzellen wird erst durch bedeutend höhere Konzentrationen der Alkaloide getötet). Bei größeren Verdünnungen bleiben dagegen die Zellen Wochen und Monate ganz gesund, trotz des häufig bedeutenden Niederschlages in ihrem Zellsaft. — Die Salze der Alkaloide wirken auf Pflanzenzellen weit weniger giftig als die freien Alkaloide. Die Alkalescenz kommt dabei nicht in Betracht, wie Vergleiche mit entsprechend konzentrierten Lösungen von KOH und NaOH lehrten. Die Salze der Alkaloide wirken nach Overton überhaupt nur dadurch, dass sie mehr oder weniger hydrolytisch zersetzt sind. Ein geringer Zusatz von freier Säure, der die hydrolytische Zerlegung zurückdrängt, soll ihre Giftigkeit fast völlig aufheben. (?)

In einer dritten Arbeit[25]) stellt Overton noch einmal die, in Zellen eindringenden, und die nicht eindringenden, Substanzen nebeneinander, aber nicht nach ihrer chemischen Konstitution, sondern nach ihrer Löslichkeit in Äther bezw. fetten Ölen einerseits, in Wasser andererseits. Er findet, daß diejenigen Verbindungen leicht eindringen, die

*) Vergl. dagegen Martin: In. Diss., Erlangen 1903.

in Äther bezw. fetten Ölen löslich sind, dagegen diejenigen nicht eindringen, die in diesen Stoffen unlöslich, in Wasser löslich sind (siehe hierüber den vierten Abschnitt dieses Kapitels).

## 2. Untersuchungen nach HAMBURGERs Blutkörperchenmethode.

HAMBURGER war der erste, der die interessanten Studien von DE VRIES über Plasmolyse von Pflanzen- auf Tierzellen übertrug. Er stellte an roten Blutkörperchen von Warmblütern die Konzentrationen von Salz-, Zucker- etc. Lösungen fest, die eben gerade Auflösung von roten Blutkörperchen hervorrufen. Diese Erscheinung hat allerdings mit dem Vorgang der Plasmolyse unmittelbar nichts zu tun: die Auflösung von Erythrocyten ist Folge übermäßiger Quellung, während die Plasmolyse von Pflanzenzellen Folge der Schrumpfung ist. Aber beide werden durch Unterschiede des osmotischen Druckes im Inneren der Zelle und ihrer Umgebung hervorgerufen. Daher ist auch die so außerordentlich handliche und demonstrative „HAMBURGERsche Blutkörperchenmethode" zur Untersuchung des physikalisch-chemischen Verhaltens von Lösungen gegenüber lebenden Zellen außerordentlich geeignet. Die zahlreichen Untersuchungen HAMBURGERs sind niedergelegt in dessen Werk: „Osmotischer Druck und Ionenlehre" *).

HAMBURGER hat seine Experimente hauptsächlich an Ochsenblut, ferner an Pferdeblut, einzelne auch an Blut anderer Tiere angestellt. Es ist zu betonen, daß die verschiedenen Blutarten sich (wenn auch in nicht sehr weiten Grenzen) verschieden verhalten; es ist also stets anzugeben, mit welcher Blutart die Versuche angestellt worden sind. HAMBURGER ging wie DE VRIES von Kalisalpeter aus. Defibriniertes Rinderblut wird in 1,04 %-Lösung von $KNO_3$ nicht gelöst, während in 0,96 %-Lösung die über dem Blutkörperchenbodensatz stehende klare Schicht eine schwachrote Färbung zeigt. Darnach ist 1,00 % die „isotonische Grenzkonzentration" von $KNO_3$ für Rinderblut.

Die Untersuchungen HAMBURGERs an defibriniertem Rinderblut sind in nachstehender Tabelle niedergelegt.

| I. Name der Verbindung | II. Prozentgehalt, b. d. Absetzen ohne Lösung erfolgt | III. Prozentgehalt, bei dem Lösung erfolgt | IV. Mittel aus II u. III = Isoton. Grenzkonzentration | V. Isotonische Grenzkonzentration, berechnet nach den isoton. Koeffizienten DE VRIES' |
|---|---|---|---|---|
| Rohrzucker | 6,29 % | 5,63 % | 5,96 % | 5,13 % |
| Kaliumnitrat | 1,04 „ | 0,96 „ | 1,00 „ | 1,01 „ |
| Chlornatrium | 0,60 „ | 0,56 „ | 0,58 „ | 0,585 „ |
| Bromnatrium | 1,06 „ | 0,98 „ | 1,02 „ | 1,03 „ |
| Bromkalium | 1,22 „ | 1,13 „ | 1,17 „ | 1,19 „ |
| Jodnatrium | 1,51 „ | 1,47 „ | 1,55 „ | 1,50 „ |
| Jodkalium | 1,71 „ | 1,57 „ | 1,64 „ | 1,66 „ |
| Kaliumacetat | 1,072 „ | 1,003 „ | 1,03 „ | 0,98 „ |
| Kaliumoxalat | 1,27 „ | 1,18 „ | 1,225 „ | 1,245 „ |
| Chlormagnesium (mit 7 Aq.) | 1,58 „ | 1,47 „ | 1,575 „ | 1,522 „ |
| Chlorbaryum (mit 2 Aq.) | 1,87 „ | 1,75 „ | 1,81 „ | 1,83 „ |
| Chlorcalcium geschmolzen | 0,853 „ | 0,794 „ | 0,823 „ | 0,832 „ |
| Magnesiumsulfat (mit 7 Aq.) | 3,52 „ | 3,26 „ | 3,39 „ | 3,69 „ |
| Magnesiumsulfat wasserfrei | 1,84 „ | 1,72 „ | 1,78 „ | 1,80 „ |

*) Wiesbaden 1902. Dieses Werk enthält auch die gesamte, bis 1902 erschienene, Literatur, insbesondere die zahlreichen Spezialarbeiten von Hamburger selbst.

Chlorammonium, Borsäure, Harnstoff, Glycerin lösen in Konzentrationen, die der 1,00 % $KNO_3$-Lösung isotonisch und hyperisotonisch sind, die Rinderblutkörperchen auf (Glycerin verhältnismäßig langsam): sie dringen somit in die roten Blutkörperchen ein.

Das Blut anderer Tierarten ergab folgende isotonische Grenzkonzentrationen:

| Tierart | NaCl-Gehalt, bei dem Absetzen ohne Lösung erfolgt | NaCl-Gehalt, bei dem Lösung erfolgt | Isotonische Grenzkonzentration von NaCl |
|---|---|---|---|
| Rind . . . . . | 0,60 % | 0,56 % | 0,58 % |
| Pferd . . . . . | 0,63 „ | 0,62 „ | 0,625 „ |
| Kaninchen . . . | 0,54 „ | 0,53 „ | 0,535 „ |

Schweineblut erforderte ungefähr dieselben Konzentrationen von Salpeter-, Kochsalz- und Rohrzuckerlösungen wie Rinderblut.

Für Hühner- und Entenblut ergaben sich die Grenzen für Kaliumsalpeter zu 0,769 % und 0,714 % — für Chlornatrium zu 0,45 % und 0,417 % — für Rohrzucker zu 3,944 % und 3,66 %. Mit Hilfe von Hühnerblut bestimmte HAMBURGER den „isotonischen Koeffizienten“ für Ferrocyankalium ($K_4FeCy_6 + 3Aq$) = 8, für Ferricyankalium ($K_6Fe_2Cy_{12}$) = 12 (den für $KNO_3 = 3$ gesetzt).

Für das Blut der Schleie ergaben sich als Grenzen von $KNO_3$ 0,714 % und 0,625 %. Für den Karpfen fand RODIER die isotonische Grenzlösung von NaCl = 0,45 %; für Meerfische: bei Teleostiern = 0,75 % — 0,85 % NaCl, bei Selachiern = 1,35 % — 1,6 % NaCl. Mosso gibt für Selachierblut sogar 2,5 % NaCl an.

Für Froschblutkörperchen fand HAMBURGER die Grenzen für $KNO_3 = 0,326$ % und 0,28 %; für NaCl und Rohrzucker in entsprechenden (isosmotischen) Lösungen.

Systematische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem molekularen Gehalt von Salzlösungen und der Fähigkeit, Blutkörperchen zu lösen, hat v. LIMBECK angestellt[27]). v. LIMBECK beging aber den Fehler, daß er diejenigen Lösungen, die eben nicht auf rote Blutkörperchen lösend wirkten, als für isosmotisch mit deren Inhalt erklärte. Als er dann fand, daß das Blutserum bezw. Blutplasma einen höheren osmotischen Druck besitzt als die, für Erythrocyten „isotonischen“, Salzlösungen, sprach er von einer „natürlichen Hypertonie“ des Blutplasmas (sc. den roten Blutkörperchen gegenüber). Wir müssen bei v. LIMBECK stets für „isotonische Lösungen“ isotonische Grenzkonzentrationen setzen.

v. LIMBECK untersuchte nebeneinander die Einwirkung von NaCl, $NaNO_3$ und $NaClO_3$ (also dreier einwertiger Salze) auf das Blut von Mensch, Hund und Kaninchen. Die Resultate sind in der umstehenden Tabelle wiedergegeben. Die „Konstante“ gibt die Zahl an, mit der man das Molekulargewicht der drei Substanzen multiplizieren muß, um die isotonischen Grenzkonzentrationen zu erhalten.

(Siehe Tabelle p. 62 oben.)

Die Tabelle zeigt, daß sich Menschen- und Hundeblut sehr ähnlich, beide aber von Kaninchenblut verschieden verhalten; ferner, daß bei den verschiedenen einwertigen Salzen die isotonischen Grenzkonzentrationen ziemlich genau proportional dem Molekulargewicht sind. — Bei zwei-

| Tierart | Konstante | NaCl, Mol.-Gew. 58,5 | | $NaNO_3$, Mol.-Gew. 85 | | $NaClO_3$, Mol.-Gew. 106,5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Versuch | Rechnung | Versuch | Rechnung | Versuch | Rechnung |
| Kaninchen | $\frac{0,88}{100}$ | 0,55 % | 0,51 % | 0,75 % | 0,75 % | 0,85 % | 0,93 % |
| Mensch . | $\frac{0,765}{100}$ | 0,45 „ | 0,45 „ | 0,70 „ | 0,65 „ | 0,75 „ | 0,81 „ |
| Hund . . | $\frac{0,756}{100}$ | 0,45 „ | 0,44 „ | 0,70 „ | 0,64 „ | 0,70 „ | 0,80 „ |

und mehrbasischen Salzen bedarf es der Multiplikation der Konstanten mit einer bestimmten Zahl (= den DE VRIESschen isotonischen Koeffizienten). Die nachstehende Tabelle gibt die isotonischen Grenzkonzentrationen von Natronsalzen einer Anzahl ein- und mehrbasischer Säuren. Die letzte Kolumne („berechnet") gibt die Zahlen, die durch Multiplikation des Molekulargewichtes der betreffenden Substanz mit $\frac{0,88}{100}$ gewonnen sind. Die Versuche wurden sämtlich an Kaninchenblutkörperchen angestellt.

| Verbindung | Formel | Mol.-Gew. | Isot. Grenzkonz. gefund. | Berechnet |
|---|---|---|---|---|
| Natriumchlorid . . | NaCl | 58,5 | 0,55 % | 0,51 % |
| Natriumbromid . . | NaBr | 103 | 0,9 „ | 0,91 „ |
| Natriumjodid . . . | NaJ | 150 | 1,40 „ | 1,32 „ |
| Natriumnitrat . . . | $NaNO_3$ | 85 | 0,75 „ | 0,75 „ |
| Natriumchlorat . . | $NaClO_3$ | 106,5 | 0,85 „ | 0,93 „ |
| Natriumacetat . . . | $NaC_2H_3O_2$ | 82 | 0,70 „ | 0,72 „ |
| Natriumsulfat . . . | $Na_2SO_4$ | 142 | 0,80 „ | 1,25 „ |
| Natriumphosphat . . | $Na_2HPO_4$ | 142 | 0,95 „ | 1,25 „ |
| Natriumtartrat . . . | $Na_2C_4H_4O_6$ | 194 | 2,0 „ | 1,71 „ |
| Natriumchromat . . | $Na_2CrO_4$ | 162,5 | 0,70 „ | 1,37 „ |
| Natriumcitrat . . . | $Na_3C_6H_5O_7$ | 258 | 1,30 „ | 2,27 „ |

Interessante Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Wirkungen von Salzlösungen auf rote Blutkörperchen hat schließlich WILLERDING[28]) ausgeführt. WILLERDING untersuchte, ob die Lösungen, die in einer Blutprobe beginnenden Farbstoffaustritt veranlassen, in dem Sinne, wie es die rein physikalischen Gesetze verlangen, isosmotisch sind. Die Resultate dieser Untersuchung sind in der nebenstehenden Tabelle enthalten.

(Siehe Tabelle p. 63.)

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß die roten Blutkörperchen auch bei Tieren derselben Art sich nicht immer vollkommen gleich verhalten (vergl. Nr. 1 und 2), daß aber im übrigen das Blut von Rind, Pferd, Schwein und Schaf sehr ähnliche Zahlen ergibt. Es zeigt sich ferner, daß die roten Blutkörperchen sich Lösungen von gleicher osmotischer Konzentration gegenüber gleich verhalten, aber doch nur annähernd, nicht genau. Die isotonische Grenzkonzentration von NaCl zeigt nämlich eine größere osmotische Konzentration (enthält eine größere Menge Molekel plus Ionen) als die entsprechende Rohrzucker-

| Tierart (Defibriniertes, mit Luft geschütteltes Blut) | NaCl Isoton. Grenzkonzentration | | | KCl Isoton. Grenzkonzentration | | | $Na_2SO_4$ Isoton. Grenzkonzentration | | | $K_2SO_4$ Isoton. Grenzkonzentration | | | Rohrzucker Isot. Grenzkonzentr. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | b | c | a | b | c | a | b | c | a | b | c | b | c |
| | g. Mol. in 1 Liter | Osmot. Konzentr. = g. Mol. × i (i = 1,9 n. Raoult) | % | g. Mol. in 1 Liter | Osmot. Konzentr. = g. Mol. × i (i = 1,82 n. Raoult) | % | g. Mol. in 1 Liter | Osmot. Konzentr. = g. Mol. × i (i = 2,35 n. Arrhenius) | % | g. Mol. in 1 Liter | Osmot. Konzentr. = g. Mol. × i (i = 2,35 n. Arrhenius) | % | Osmot. Konzentr. = g. Mol. in 1 Liter (i = 1) | % |
| No. 1 Rind . . | 0,105 | 0,1995 | 0,614 | | | | 0,065 | 0,15275 | 0,923 | | | | 0,15 | 5,13 |
| „ 2 „ . . | 0,12 | 0,228 | 0,702 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 3 „ . . | 0,11 | 0,209 | 0,644 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 4 „ . . | 0,115 | 0,2185 | 0,673 | | | | 0,08 | 0,188 | 1,136 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 5 „ . . | 0,12 | 0,228 | 0,702 | 0,12 | 0,2184 | 0,894 | — | — | — | 0,075 | 0,17265 | 1,305 | — | — |
| „ 6 Pferd . . | 0,105 | 0,1995 | 0,614 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | — | — |
| „ 7 „ . . | 0,11 | 0,209 | 0,644 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 8 „ . . | 0,11 | 0,209 | 0,644 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 9 „ . . | 0,10 | 0,19 | 0,585 | | | | 0,065 | 0,15275 | 0,923 | | | | — | — |
| „ 10 „ . . | 0,115 | 0,2185 | 0,673 | | | | 0,07 | 0,1645 | 0,994 | | | | — | — |
| „ 11 Schwein . | 0,105 | 0,1995 | 0,614 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |
| „ 12 „ . | 0,12 | 0,228 | 0,702 | 0,13 | 0,2366 | 0,9685 | — | — | — | 0,075 | 0,17625 | 1,305 | — | — |
| „ 13 Schaf . . | 0,12 | 0,228 | 0,702 | | | | 0,075 | 0,17625 | 1,065 | | | | 0,175 | 5,985 |

bezw. $Na_2SO_4$-Lösung. In Nr. 1 enthält die NaCl-Grenzlösung 0,1995 Molekel und Ionen im Liter, die $Na_2SO_4$-Grenzlösung dagegen nur 0,15275, und die Rohrzuckergrenzlösung auch nur 0,15 Molen im Liter. Nehmen wir an, daß die roten Blutkörperchen für Rohrzucker tatsächlich völlig undurchgängig sind, so ist die Differenz in dem Verhalten von NaCl dadurch zu erklären, daß das NaCl oder der eine Anteil desselben, das Cl-Ion, wenn auch nur zu sehr kleinem Teile, in die Blutscheiben eindringt; $Na_2SO_4$ bezw. $SO_4$-Ionen dringen dagegen nicht ein.

### 3. Bestimmung des osmotischen Druckes des Blutes.

a) Mittels HAMBURGERS Blutkörperchenmethode. Zur Bestimmung des osmotischen Druckes von Pferdeblutserum brachte HAMBURGER in sechs Reagensröhrchen je 5 ccm Serum, dazu fügte er bezw. 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1 ccm Aq. dest., mischte und setzte zu jedem Röhrchen drei Tropfen defibriniertes Pferdeblut hinzu. Ferner brachte er in sechs andere Reagensgläser je 8 ccm 0,57 %, 0,58 % 0,59 %, 0,60 %, 0,61 %, 0,62 % NaCl-Lösung und fügte je drei Tropfen defibriniertes Pferdeblut zu. Nach 24 Stunden war die 0,57—0,58 % NaCl-Lösung rot gefärbt, die 0,59—0,62 % NaCl-Lösung ungefärbt. Ferner waren von der ersten Serie die Mischungen von 5 ccm Serum + 2,9 ccm Aq. dest. (und mehr) rot gefärbt; die Mischungen von 5 ccm Serum + 2,8 ccm Aq. dest. (und weniger) nicht gefärbt. Es war also die Mischung 5 ccm Serum + $\frac{2,9+2,8}{2}$ Aq. dest. mit der NaCl-Lösung von $\frac{0,59+0,58}{2} = 0,585$ % isotonisch. Das unverdünnte Pferdeblutserum ist also isotonisch mit einer NaCl-Lösung von $\frac{5+2,85}{5} \times 0,585 = 0,92$ %.

b) Mittels der Hämatokritmethode. EYKMANN zentrifugierte im „Hämatokrit“ (siehe den „Methodologischen Teil“) eine gegebene Menge roter Blutkörperchen einmal in ihrem eigenen Serum, das andere Mal in verschieden konzentrierten Salzlösungen, und bestimmte, in welcher Konzentration die Erythrocyten dasselbe Volumen annehmen, wie in ihrem eigenen Serum. Er fand darnach den osmotischen Druck des Menschenblutes im Durchschnitt gleich dem einer 0,86 % NaCl-Lösung.

KÖPPE verfährt folgendermaßen: Er saugt in den, von ihm konstruierten, Hämatokrit zunächst eine Spur Zedernöl auf, wodurch das Gerinnen des Blutes verhindert wird, dann füllt er die Pipette aus einem frischen Blutstropfen (vom Menschen) und zentrifugiert. Das Sedimentvolumen der roten Blutkörperchen war in einem Beispiel = 52,3 Proz. der gesamten Blutsäule. — Dann zentrifugiert er abgemessene Blutmengen in Rohrzuckerlösungen von 0,20, 0,225, 0,25, 0,275 Grammolekel im Liter Wasser und bestimmt das Sedimentvolumen der Erythrocyten im Prozentverhältnis zur Gesamtblutsäule. Dasselbe betrug z. B.:

| in 0,20 g Mol. | 0,225 g Mol. | 0,25 g Mol. | 0,275 g Mol. |
|---|---|---|---|
| 55 % | 53 % | 51 % | 49 % |

Darnach ist diejenige Rohrzuckerlösung, die den Blutkörperchen nahezu dasselbe Volumen erteilt wie das genuine Blutplasma (i. e 52,3 Proz.) eine

solche, die 0,24—0,25 g Mol. in 1 Liter enthält. — Der osmotische Druck des menschlichen Blutes entspricht also im Durchschnitt einer Rohrzuckerlösung von 0,24—0,25 g Mol. in 1 Liter. Durch Aufnahme von Wasser wird er erniedrigt (z. B. durch Aufnahme von 3/4 Liter $H_2O$, innerhalb 1 Stunde von 0,26 g Mol. in 1 Liter auf 0,245 g Mol. in 1 Liter); durch Zufuhr von Kochsalz wird er erhöht (z. B. nach Aufnahme von 10 g NaCl in 200 ccm $H_2O$, innerhalb 1½ Stunden von 0,245 g Mol. in 1 Liter auf 0,275° g Mol. in 1 Liter).

Nagelschmidt [29]) fand bei Kaninchen auf Zuführung von Kochsalz per os ebenfalls beträchtliche Steigerung des osmotischen Druckes des Blutes. Die Gefrierpunktserniedrigung stieg auf Zufuhr von 4,5 g NaCl in 30 ccm $H_2O$ in einigen Stunden von — 0,58 ° auf — 0,68 °, ja bis auf — 0,8° C.

c) Mittels der Gefrierpunktserniedrigungsmethode. Die Resultate der zahlreichen ausgeführten Bestimmungen sind in der folgenden, dem Werke Hamburgers*) entnommenen und z. T. ergänzten, Tabelle dargestellt.

| Autor | Grenzwerte | Anzahl der Bestimmungen | Mittelwert | Depression der vom Verfasser untersuchten Salzlösungen |
|---|---|---|---|---|
| | | **Mensch** | | |
| Dreser | —0,56° C. | 1 | —0,56° C. | 1% NaCl = —0,613 |
| Hamburger | —0,557 | 1 | —0,557 | |
| Winter | —0,56 | 1 | —0,56 | |
| v. Koranyi | —0,56 | — | —0,56 | |
| Bousquet | —0,56 bis —0,57 | 2 | —0,565 | 0,7% NaCl = —0,44 |
| Veit | —0,501 bis —0,605 | 10 | —0,551 | |
| Krönig u. Fueth | —0,490 bis —0,509 | 13 | —0,507 | |
| Viola | —0,544 bis —0,57 | 8 | —0,562 | |
| | | **Rind** | | |
| Dreser | —0,58 bis —0,61 | 4 | —0,592 | 1% NaCl = —0,613 |
| Hamburger | —0,647 | 1 | —0,647 | 1% NaCl = —0,606 |
| Hedin | —0,582 | 1 | —0,582 | |
| Winter | —0,55 | 2 | —0,55 | |
| Lazarus-Barlow | —0,549 bis —0,629 | 3 | —0,589 | |
| Hedin (Blut mit Zusatz v. 0,1% Natriumoxalat) | —0,613 bis —0,662 | 9 | —0,64 | 0,936% NaCl = —0,618 |
| Bugarszky und Tangl | —0,56 bis —0,633 | 5 | —0,611 | Kältebad = —3 bis —4° |
| Ubbels | —0,548 bis —0,565 (trächtiges Tier) | 5 | —0,556 | 1% NaCl = —0,603 |
| „ | —0,543 bis —0,560 (Fötalblut) | 5 | —0,552 | |
| „ | —0,555 bis —0,559 (Schlachtblut) | 2 | —0,557 | |
| „ | —0,557 (aus Schwanzarterie) | 1 | —0,557 | |

*) Hamburger, p. 467 ff.

| Autor | Grenzwerte | Anzahl der Versuche | Mittelwert | Depression der untersuchten Salzlösungen |
|---|---|---|---|---|
| | | **Pferd** | | |
| HAMBURGER . . | —0,550 bis —0,590 | 3 | —0,578 | |
| GRYNS . . . . . | —0,490 bis —0,561 | 4 | —0,545 | 0,9% NaCl an 3 verschiedenen Tagen = —0,554, —0,561, —0,551 |
| HEDIN . . . . . | —0,582 | 1 | —0,582 | |
| WINTER . . . . | —0,550 bis —0,565 | 2 | —0,557 | |
| TAMMANN . . . | —0,560 | 1 | —0,560 | |
| LAZARUS-BARLOW . | —0,544 bis —0,589 | 2 | —0,566 | |
| HAMBURGER . . . | —0,600 bis —0,605 | 4 | —0,602 | |
| BUGARSZKY und TANGL . . . . | —0,527 bis —0,587 | 19 | —0,558 | Kältebad —3 bis —4° |
| | | **Schwein** | | |
| HAMBURGER . . . | —606 bis —0,625 | 4 | —0,614 | |
| " . . . | —0,625 | 1 | —0,625 | |
| BUGARSZKY und TANGL . . . . | —0,613 | 1 | —0,613 | |
| | | **Schaf** | | |
| LAZARUS-BARLOW . | —0,584 bis —0,679 | 2 | —0,631 | |
| WINTER . . . . | —0,55 | 1 | —0,55 | |
| BUGARSZKY und TANGL . . . | —0,567 bis —0,665 | 24 | —0,618 | |
| | | **Kaninchen** | | |
| v. KORANYI . . . | —0,55 bis —0,62 | 14 | —0,59 | |
| v. KORANYI u. FISCH | —0,56 bis —0,62 | 9 | —0,58 | |
| FISCH u. MORICZ . | —0,54 bis —0,67 | 33 | —0,593 | |
| HAMBURGER . . . | —0,556 | 1 | —0,556 | 2% NaCl = —1,075 |
| WINTER . . . | —0,57 | 1 | —0,57 | |
| HAMBURGER . . . | —0,578 | 1 | —0,578 | |
| BONANNI . . . . | —0,610 bis —0,632 | 5 | —0,616 | |
| JOCOANGELI . . . | —0,610 bis —0,632 | 2 | —0,621 | 1% NaCl = —0,607 |
| HÖBER . . . . . | —0,61 bis —0,63 | | | s. unten folgende Tabelle |
| NAGELSCHMIDT . . | —0,58 | | | |
| | | **Hund** | | |
| HEIDENHAIN . . | —0,583 bis —0,642 | 4 | —0,59 | 1% NaCl —0,628 bis —0,640 |
| HAMBURGER . . . | —0,549 | 1 | —0,549 | 2% NaCl = —1,075 |
| " . . . | —0,605 | 1 | —0,605 | 2% NaCl = —1,075 |
| " . . . | —0,572 | 1 | —0,572 | |
| " . . . | —0,582 | 1 | —0,582 | 0,6% NaCl = —0,364 |
| " . . . | —0,552 | 1 | —0,552 | 0,92% NaCl = —0,548 |
| " . . . | —0,599 | 1 | —0,559 | |
| FANO u. BOTTAZZI | —0,573 bis —0,692 | 21 | —0,610 | Kältebad = —12° |
| STARLING . . . . | —0,605 bis —0,645 | 6 | —0,630 | 1% NaCl = —0,610 |
| WINTER . . . . | —0,565 | 1 | —0,565 | |
| BUGARSZKY und TANGL . . . . | —0,550 bis —0,639 | 11 | —0,597 | |
| JOCOANGELI . . . | —0,610 bis —0,625 | 7 | —0,603 | 1% NaCl = —0,607 |

| Autor | Grenzwerte | Anzahl der Bestimmungen | Mittelwert | Depression der untersuchten Salzlösungen |
|---|---|---|---|---|
| | | **Katze** | | |
| DRESER . . . . . | —0,66 | 1 | —0,66 | 1% NaCl = —0,613 |
| BUGARSZKY und TANGL . . . . | —0,601 bis —0,649 | 4 | —0,633 | |
| | | **Huhn** | | |
| GRYNS . . . . . | —0,60 bis —0,62 | 3 | —0,613 | 0,9% NaCl an 3 verschiedenen Tagen = —0,554, —0,561, —0,551 |
| HAMBURGER . . . | —0,591 bis —0,605 | 4 | —0,599 | 1% NaCl = —0,598 |

HAMBURGER*) fügt noch eine kleine Tabelle hinzu, die die Mittelwerte aus sämtlichen einwandfreien Beobachtungen ergibt:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Serum | von | Mensch | — 0,526 °C | aus | 47 | Beobachtungen |
| „ | „ | Rind | — 0,585 °C | „ | 22 | „ |
| „ | „ | Pferd | — 0,564 °C | „ | 34 | „ |
| „ | „ | Schwein | — 0,615 °C | „ | 6 | „ |
| „ | „ | Schaf | — 0,619 °C | „ | 24 | „ |
| „ | „ | Kaninchen | — 0,592 °C | „ | 65 | „ |
| „ | „ | Hund | — 0,571 °C | „ | 55 | „ |
| „ | „ | Katze | — 0,638 °C | „ | 5 | „ |
| „ | „ | Huhn | — 0,605 °C | „ | 7 | „ |

Schließlich sei noch eine Tabelle HÖBERS nach HAMBURGER**) mitgeteilt.

Sie enthält die Gefrierpunktserniedrigungen (nach gleichmäßigem Verfahren, unter möglichster Vermeidung von Fehlerquellen bestimmt) von einer Reihe von Salzen in Konzentrationen, wie sie für physiologische Untersuchungen in Betracht kommen.

| Verbindung | Mol. Gew. | g pro 1 Liter = ‰ | g Mol pro 1 Liter | $\Delta$ Gefrierpunktserniedrigung | $i$ Dissoziationskoeffizient |
|---|---|---|---|---|---|
| NaCl | 58,37 | 9,000 | 0,1542 | 0,564 | 1,935 |
| | | 9,780 | 0,1675 | 0,609 | 1,923 |
| | | 11,674 | 0,1999 | 0,688 | 1,820 |
| | | 11,680 | 0,2001 | 0,690 | 1,825 |
| | | 11,730 | 0,2009 | 0,698 | 1,838 |
| KCl | 74,40 | 11,742 | 0,1542 | 0,595 | 2,042 |
| | | 12,940 | 0,1740 | 0,604 | 1,837 |
| | | 15,030 | 0,2020 | 0,689 | 1,804 |
| LiCl | 42,38 | 8,156 | 0,1925 | 0,682 | 1,875 |
| $NH_4Cl$ | 53,38 | 7,250 | 0,1360 | 0,526 | 2,046 |
| | | 7,750 | 0,1452 | 0,561 | 2,044 |
| | | 11,000 | 0,2060 | 0,687 | 1,764 |

*) HAMBURGER, p. 459.
**) HAMBURGER, p. 97.

| Verbindung | Mol. Gew. | g pro 1 Liter = ‰ | g Mol pro 1 Liter | $\Delta$ Gefrierpunkts-erniedrigung | $i$ Dissoziations-koeffizient |
|---|---|---|---|---|---|
| $MgCl_2$ | 95,00 | 13,300<br>13,402 | 0,1400<br>0,1410 | 0,680<br>0,684 | 2,569<br>2,566 |
| $CaCl_2$ | 110,65 | 15,320 | 0,1385 | 0,689 | 2,631 |
| $BaCl_2$ | 136,90 | 20,410 | 0,1491 | 0,690 | 2,447 |
| NaBr | 102,76 | 20,460<br>20,650 | 0,199<br>0,201 | 0,688<br>0,692 | 1,829<br>1,822 |
| NaJ | 149,54 | 29,310 | 0,196 | 0,691 | 1,865 |
| $Na_2SO_4$ | 141,82 | 17,660<br>18,120<br>19,280<br>20,500<br>21,869<br>22,190<br>25,600 | 0,1246<br>0,1278<br>0,1360<br>0,1446<br>0,1542<br>0,1565<br>0,1805 | 0,553<br>0,582<br>0,618<br>0,634<br>0,654<br>0,683<br>0,772 | 2,450<br>2,408<br>2,404<br>2,319<br>2,244<br>2,309<br>2,262 |
| $K_2SO_4$ | 173,88 | 28,670 | 0,1649 | 0,683 | 2,192 |
| $(NH_4)_2SO_4$ | 131,84 | 19,180<br>21,480 | 1,1455<br>0,1634 | 0,675<br>0,681 | 2,453<br>2,205 |
| $MgSO_4$ | 120,12 | 41,980 | 0,3495 | 0,681 | 1,030 |
| $NaNO_3$ | 84,89 | 16,980 | 0,200 | 0,662 | 1,752 |

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Gefrierpunktserniedrigung einer 1 % NaCl-Lösung nach den genauesten Bestimmungen = — 0,589 ° C ist.

## 4. Untersuchungen über die Permeabilität der roten Blutkörperchen für chemische Substanzen.

Die oben dargestellten Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Wirkungen von Lösungen auf rote Blutkörperchen sind an solchen chemischen Verbindungen ausgeführt worden, die in die Blutscheiben nicht, oder so gut wie nicht, eindringen (Salze, Zuckerarten). Von einigen Substanzen bemerkte aber bereits HAMBURGER, daß sie in, der 1 % NaCl-Lösung isotonischen, und stärkeren, Lösungen Auflösung der roten Blutkörperchen hervorrufen. Solche Substanzen: Chlorammonium, Borsäure, Glycerin, Harnstoff, dringen in die roten Blutkörperchen ein. GRYNS[30]) hat nun systematische Untersuchungen darüber angestellt, welche Stoffe in rote Blutkörperchen eindringen: i. e. welche Stoffe, in destilliertem Wasser gelöst, die roten Blutkörperchen in jeder, auch in höherer Konzentration, zur Lösung bringen, und welche nicht in Erythrocyten eindringen: i. e. welche sich wie die, oben beschriebenen, Stoffe — Salze und Zuckerarten — verhalten. Nach GRYNS Versuchen

| dringen nicht ein | | dringen ein | |
|---|---|---|---|
| Natriumchlorid | NaCl | Ammoniumchlorid | $NH_4Cl$ |
| „ bromid | NaBr | „ jodid | $NH_4J$ |
| „ fluorid | NaFl | „ fluorid | $NH_4Fl$ |
| „ sulfat | $Na_2SO_4$ | „ borat | $(NH_4)_3BO_3$ |
| „ acetat | $CH_3 \cdot COONa$ | „ acetat | $CH_3 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ propionat | $CH_3 \cdot CH_2 \cdot COONa$ | „ propionat | $CH_3 \cdot CH_2 \cdot COO \cdot NH_4$ |

| | dringen nicht ein |
|---|---|
| Natriummalonat | $CH_2 : (COONa)_2$ |
| „ phenylacetat | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COONa$ |
| „ oxalat | $(COONa)_2$ |
| „ hippurat | $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COONa$ |
| Kaliumchlorid | $KCl$ |
| „ bromid | $KBr$ |
| „ jodid | $KJ$ |
| Lithiumchlorid | $LiCl$ |
| Ammoniumnitrat | $NH_4 \cdot NO_3$ |
| „ sulfat | $(NH_4)_2 \cdot SO_4$ |
| „ thiocyanat | $NH_4 \cdot CNS$ |
| „ phosphat | $(NH_4)_3 \cdot PO_4$ |
| „ ferrocyanid | $(NH_4)_4 \cdot FeCy_6$ |
| „ ferricyanid | $(NH_4)_6Fe_2Cy_{12}$ |
| „ laktat | $CH_3 \cdot CH \cdot OH \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ tartrat | $(CH \cdot OH)_2 : (COONH_4)_2$ |
| „ succinat | $(CH_2 \cdot COONH_4)_2$ |
| „ citrat | $CH_2 \cdot COONH_4$ <br> \| <br> $C \cdot OH \cdot COONH_4$ <br> \| <br> $CH_2COONH_4$ |
| „ malat | $(CH \cdot OH \cdot CH_2) : (COONH_4)_2$ |
| Calciumchlorid | $CaCl_2$ |
| Strontiumchlorid | $SrCl_2$ |
| Baryumchlorid | $BaCl_2$ |
| Magnesiumchlorid | $MgCl_2$ |
| Glykokoll | $CH_2 \cdot NH_2 \cdot COOH$ |
| Asparagin | $CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ <br> \| <br> $CH \cdot NH_2 \cdot COOH$ |
| Asparaginammoniak | $CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ <br> \| <br> $CH \cdot NH_2 \cdot COONH_4$ |
| Dextrose | $C_6H_{12}O_6$ |
| Mannit | $C_6H_8(OH)_6$ |
| Inosit | $C_6H_6(OH)_6$ |
| Saccharose | $C_{12}H_{22}O_{11}$ |
| Laktose | $C_{12}H_{22}O_{11}$ |

| | dringen ein |
|---|---|
| Ammoniumbutyrat | $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ kapronat | $CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ oxalat | $(COO \cdot NH_4)_2$ |
| „ malonat | $CH_2 : (COO \cdot NH_4)_2$ |
| „ benzoat | $C_6H_5 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ phenylacetat | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ hydrocinnamat | $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ hippurat | $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COONH_4$ |
| „ salicylat | $C_6H_5 \cdot OH \cdot COO \cdot NH_4$ |
| „ akrylat | $CH_2 : CH \cdot COO \cdot NH_4$ |
| Methylalkohol | $CH_3 \cdot OH$ |
| Äthylalkohol | $C_2H_5 \cdot OH$ |
| Glycerin | $C_3H_5(OH)_3$ |
| Äthyläther | $(C_2H_5)_2 \cdot O$ |
| Propylmethyläther | $C_3H_7 \cdot O \cdot CH_3$ |
| Butylmethyläther | $C_4H_9 \cdot O \cdot CH_3$ |
| Essigsäureäthylester | $CH_3 \cdot COO \cdot C_2H_5$ |
| Acetamid | $CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$ |
| Propionamid | $C_2H_5 \cdot CO \cdot NH_2$ |
| Harnstoff | $CO \cdot (NH_2)_2$ |
| Biuret | $NH \cdot (CONH_2)_2$ |
| Pyridin | $C_5H_5N$ |

Gryns teilt die, in rote Blutkörperchen eindringenden, Stoffe weiter ein in solche, die an sich für die Erythrocyten nicht giftig, und in solche, die für sie giftig sind. Zu der ersteren Kategorie gehört z. B. Harnstoff, zu der letzteren Chlorammonium. Löst man Harnstoff in einer NaCl-Lösung, die rote Blutkörperchen nicht auflöst, z. B. in 0,6 % NaCl-Lösung, so tritt, selbst bei 10 Proz. Harnstoffgehalt, Auflösung nicht ein. Löst man dagegen in 0,6 % NaCl-Lösung auch nur geringe Mengen von Chlorammonium, so lassen die roten Blutkörperchen alsbald ihr Hb fahren. Wie Chlorammonium verhalten sich Amylnitrat, Ammoniumcinnamylat.

Inosit dringt nicht sofort in rote Blutkörperchen ein, bewirkt aber nach einiger Zeit Aufquellen und Hb-Lösung, auch wenn der Inosit in 0,6 % NaCl-Lösung gelöst ist.

Interessante Versuche über das Eindringen von chemischen Körpern in rote Blutkörperchen hat Hedin[31]) ausgeführt. Hedin verfährt nach folgender Methode: Er löst eine bestimmte Substanzmenge in Blut (Rinderblut, das durch Zusatz von 0,1 Proz. festen Natriumoxalates ungerinnbar gemacht wurde) auf. Der Gefrierpunkt des Blutes wird hierdurch um einen bestimmten Betrag erniedrigt: dieser Betrag sei = a. Dann löst Hedin die gleiche Menge Substanz in einer, der

Blutmenge an Volumen gleichen, Menge Plasma (durch Zentrifugieren von, mit 0,1 Proz. Natriumoxalat versetztem, Rinderblut gewonnen); dadurch wird der Gefrierpunkt des Plasmas um einen bestimmten Betrag = b herabgesetzt. Vergleicht man nun a und b, dann können drei Fälle eintreten:

1. a ist gleich b, also $\frac{a}{b} = 1$. Dann hat sich offenbar die zugefügte Substanz auf Plasma und Blutkörperchen gleichmäßig verteilt.

2. a ist größer als b, also $\frac{a}{b} > 1$. Dann ist die Substanz nicht, oder nur wenig, in die Blutkörperchen eingedrungen.

3. a ist kleiner als b, also $\frac{a}{b} < 1$. Dann haben die roten Blutkörperchen mehr von der Substanz aufgenommen, als das Plasma.

Mit dieser geistreichen Methode erhielt HEDIN folgende Resultate:

1. Alkalisalze: NaCl, KCl, $NaNO_3$, $KNO_3$ KBr, $K_2SO_4$ dringen nur ganz wenig in die roten Blutkörperchen ein; $\frac{a}{b}$ ist = 1,40. Da durch Zufügen des Salzes die osmotische Konzentration im Plasma in ungleich höherem Grade vermehrt wird, als in den roten Blutkörperchen, findet ein Ausgleich dadurch statt, daß die roten Blutkörperchen unter Wasserabgabe ihr Volumen vermindern (durch den Hämatokrit zu bestimmen).

2. Die neutralen Amidosäuren: Glykokoll, Alanin, Asparagin verhalten sich ganz wie die Alkalisalze; $\frac{a}{b}$ ist = 1,40.

3. Zuckerarten: Rohrzucker, $C_{12}H_{22}O_{11}$; Traubenzucker, $C_6H_{12}O_6$; Galaktose, $C_6H_{12}O_6$; Arabinose, $C_6H_{10}O_5$, dringen gar nicht ein; $\frac{a}{b}$ ist = 1,50. Die roten Blutkörperchen schrumpfen.

4. Von den mehrwertigen Alkoholen verhalten sich der 6wertige Mannit, $C_6H_8(OH)_6$, und der 5wertige Arabit, $C_5H_7(OH)_5$, wie die Zuckerarten. Der 4wertige Erythrit, $C_4H_6(OH)_4$, und das 3wertige Glycerin, $C_3H_5(OH)_3$, verhalten sich anfangs wie die Zuckerarten; $\frac{a}{b}$ ist bald nach der Zugabe zu Blut resp. Plasma = 1,50. Dann aber beginnen sie (Glycerin rascher, Erythrit langsamer), in die roten Blutkörperchen einzudringen. $\frac{a}{b}$ wird (für Glycerin nach 2 St.) = 1,11; die anfangs geschrumpften Erythrocyten erhalten ihr normales Volumen wieder. — Das 2wertige Äthylenglykol, $C_2H_4(OH)_2$, dringt binnen wenigen Minuten in die Blutscheiben ein; dieselben behalten ihr Volumen; $\frac{a}{b}$ ist = 1,15.

5. Von den Ammoniaksalzen verteilen sich $NH_4Cl$ und $NH_4Br$ gleichmäßig auf Blutkörperchen und Plasma; $\frac{a}{b}$ ist = 1. Die roten Blutkörperchen quellen etwas; bei Zusatz größerer Mengen lösen sie sich auf. — $(NH_4)_2SO_4$ nähert sich den Alkalisalzen; es dringt nur zum kleinen Teile in die Erythrocyten ein, die Hauptmasse bleibt im Plasma; $\frac{a}{b}$ ist = 1,31; die roten Blutkörperchen schrumpfen (wenn auch weniger als in Zuckerlösung).

6. Antipyrin verhält sich ganz wie Chlorammonium.

7. Harnstoff und Urethan werden in beträchtlicher Menge von den roten Blutkörperchen aufgenommen; $\frac{a}{b}$ ist = 1,06. Harnstoff verändert das Volumen der roten Blutkörperchen nicht, Urethan macht sie etwas quellen.

8. Acetamid dringt in mäßiger Menge in die Blutkörperchen ein; $\frac{a}{b}$ ist = 1,14. Die Blutscheiben quellen etwas.

9. Einwertige Alkohole: Methylalkohol, $CH_3 \cdot OH$; Äthylalkohol, $C_2H_5 \cdot OH$; Propylalkohol, $C_3H_7 \cdot OH$; Isopropylalkohol, $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot OH$; Isobutylalkohol, $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot OH$; Amylalkohol, $C_5H_{11} \cdot OH$; Allylalkohol, $C_3H_5 \cdot OH$; Benzylalkohol, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH$; verteilen sich gleichmäßig auf Plasma und Blutkörperchen; $\frac{a}{b}$ ist = 1. Die Blutscheiben behalten ihr Volumen; zuweilen erscheinen sie etwas gequollen.

10. Paraldehyd verhält sich wie Alkohol; $\frac{a}{b}$ ist = 1.

11. Die übrigen Aldehyde, ferner die Ketone, Äther und Ester werden von den roten Blutkörperchen in größerer Menge aufgenommen als vom Plasma. $\frac{a}{b}$ ist $<$ 1. Untersucht wurden: Formaldehyd, $H \cdot CHO$; Acetaldehyd, $CH_3 \cdot CHO$; Propylaldehyd, $C_2H_5 \cdot CHO$; Chloralhydrat, $CCl_3CH(OH)_2$; Furfurol, $C_4H_3O \cdot CHO$; Aceton, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$; Methyläthylketon, $CH_3 \cdot CO \cdot C_2H_5$; Äthyläther, $(C_2H_5)_2 \cdot O$; Methylal, $CH_2 \cdot (OCH_3)_2$; Essigsäuremethylester, $CH_3 \cdot COOCH_3$; Essigsäureäthylester, $CH_3 \cdot COOC_2H_5$. Unter diesen Substanzen dringt der Äthyläther in der größten Menge in die roten Blutkörperchen ein. Die roten Blutkörperchen bleiben bei manchen Substanzen unverändert, bei anderen zeigen sie geringe Aufquellung (durch größere Mengen Äther werden sie gelöst).

Köppe hat Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Lösungen und ihrem Verhalten zu roten Blutkörperchen nach der, von ihm verbesserten, Hämatokritmethode angestellt[15]). Er prüfte in einer Reihe von Versuchen, in welchen Lösungen von Zucker und Salzen die roten Blutkörperchen vom Menschen das gleiche Volumen einnehmen, wie in einer 2,5 % Lösung von Kaliumbichromat (welche Lösung die roten Blutkörperchen gut konservieren und ihre mikroskopische Form nicht verändern soll — s. hierüber weiter unten). Die betreffenden Lösungen sieht Köppe als mit der 2,5 % $K_2Cr_2O_7$-Lösung, wie untereinander für isosmotisch an. Die Resultate Köppes sind in umstehender Tabelle enthalten:

(Siehe Tabelle p. 72.)

Rohrzucker ist bekanntlich nicht dissoziiert, die Salze (als Elektrolyte) mehr oder weniger dissoziiert. Aus den Hämatokritversuchen läßt sich die Dissoziationskonstante i für die betreffenden Salzlösungen (i für Rohrzucker = 1 gesetzt) berechnen. In der umstehenden Tabelle sind die so berechneten Werte für i mit den, durch physikalische Methoden, nämlich a) durch die Gefrierpunktserniedrigungsmethode und b) durch Leitfähigkeitsbestimmungen, gefundenen, Werten (nach Raoult) verglichen.

| Substanz | Formel | Mol. Gew. | Proz.-gehalt | g. Mol in 1 Liter | i aus den Versuchen | i durch Gefrierpunktserniedrigung bestimmt | i aus Leitfähigkeitsbestimmungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Rohrzucker . . . | $C_{12}H_{22}O_{11}$ | 342,0 | 7,79 | 0,247 | 1 | 1 | 1 |
| 2. Chlornatrium . . . | $NaCl$ | 58,5 | 0,9 | 0,153 | 1,61 | 1,90 | 1,82 |
| 3. Chlorkalium . . . | $KCl$ | 74,5 | 1,1 | 0,149 | 1,66 | 1,82 | 1,86 |
| 4. Bromnatrium . . . | $NaBr$ | 103,0 | 1,45 | 0,143 | 1,72 | — | — |
| 5. Bromkalium . . . | $KBr$ | 119,0 | 1,75 | 0,149 | 1,60 | 1,90 | 1,92 |
| 6. Natriumnitrat . . . | $NaNO_3$ | 85,0 | 1,3 | 0,153 | 1,61 | 1,82 | 1,82 |
| 7. Kaliumnitrat . . . | $KNO_3$ | 101,0 | 1,42 | 0,142 | 1,74 | 1,67 | 1,81 |
| 8. Kaliumchlorat . . . | $KClO_3$ | 122,5 | 1,87 | 0,153 | 1,61 | 1,78 | 1,83 |
| 9. Natriumsulfat . . . | $Na_2SO_4$ + 10 Aq | 322,0 | 3,3 | 0,103 | 2,39 | 1,91 | 2,24 |
| 10. Kaliumsulfat . . . | $K_2SO_4$ | 174,0 | 1,9 | 0,11 | 2,24 | 2,11 | 2,33 |
| 11. Ammoniumsulfat . . | $(NH_4)_2SO_4$ | 132,0 | 2,0 | 0,154 | 1,60 | 2,00 | 2,17 |
| 12. Natriumoxalat . . . | $(COONa)_2$ | 134,0 | 1,34 | 0,1 | 2,44 | — | — |
| 13. Kaliumoxalat . . . | $(COOK)_2$ | 184,2 | 1,79 | 0,098 | 2,5 | 2,43 | 2,32 |
| 14. Magnesiumsulfat | $MgSO_4$ + 7 Aq | 246,0 | 5,5 | 0,236 | 1,04 | 1,04 | 1,40 |
| 15. Baryumnitrat . . . | $Ba(NO_3)_2$ | 261,0 | 3,15 | 0,12 | 2,06 | 2,19 | 2,13 |
| 16. Strontiumnitrat . . | $Sr(NO_3)_2$ | 211,5 | 2,65 | 0,122 | 2,02 | 2,23 | 2,23 |
| 17. Natriumphosphat . . | $Na_2HPO_4$ (o. Wasser) | 142,0 | 2,0 | 0,143 | 1,72 | — | — |
| 18. Ferrocyankalium . . | $K_4FeCy_6$ + 3 Aq | 422,0 | 4,45 | 0,11 | 2,24 | — | — |
| 19. Kaliumbichromat . | $K_2Cr_2O_7$ | 295,0 | 2,5 | 0,0869 | 2,83 | — | — |

Die Übereinstimmung der, nach der physiologischen Methode ermittelten, Werte für i mit den, nach physikalischen Methoden gefundenen, ist eine verhältnismäßig sehr gute.

Köppe ist später von der Benutzung der 2,5 % $K_2Cr_2O_7$-Lösung als Vergleichslösung abgekommen, weil dieselbe für Menschenblutkörperchen nicht absolut indifferent ist (in Kaninchenblut ruft sie sogar mißfarbene Niederschläge hervor). Köppe änderte seine Methode dahin ab, daß er die Konzentrationen von Salzlösungen aufsuchte, die den roten Blutkörperchen dasselbe Volumen erteilten, wie eine bestimmte Rohrzuckerlösung. Er fand z. B., daß das Blutkörperchenvolumen das gleiche ist in

0,2 g Mol. Rohrzucker in 1 l und in 0,106 g Mol. $KNO_3$ in 1 l
0,225 „ „ „ „ „ „ „ 0,12 „ „ „ „ „
0,235 „ „ „ „ „ „ „ 0,125 „ „ „ „ „
0,25 „ „ „ „ „ „ „ 0,14 „ „ „ „ „
0,261 „ „ „ „ „ „ „ 0,15 „ „ „ „ „
0,275 „ „ „ „ „ „ „ 0,157 „ „ „ „ „

Darnach ist also eine $KNO_3$-Lösung von 0,14 g Mol. in 1 l isosmotisch mit einer Rohrzuckerlösung von 0,25 g Mol. in 1 l (die ihrerseits mit normalem Menschenblut isosmotisch ist — s. oben). Der Dissoziationskoeffizient für eine $KNO_3$-Lösung von 0,14 g Mol. in 1 Liter ist demnach $= \frac{0,25}{0,14} = 1,78$. Die, mittels der physikalischen Methoden für die gleiche $KNO_3$-Lösung gefundenen, Werte sind 1,67 und 1,81.

Die, nach der physiologischen und den physikalischen Methoden gefundenen, Werte für i stimmen, wie oben bemerkt, im allgemeinen (in der Grenze der Beobachtungsfehler) überein. Jedoch zeigen sich zuweilen doch größere Abweichungen (vgl. z. B. $(NH_4)_2SO_4$; i nach der

physiologischen Methode = 1,6, nach der physikalischen = 2,00 bezw. 2,17). Dann stimmen die Voraussetzungen bezüglich des Verhaltens von Salzlösung und roten Blutkörperchen nicht: es sind dann die Blutscheiben für die Bestandteile der betr. Lösung nicht völlig undurchdringlich. Die Abweichung von i ist geradezu ein Maßstab für die Stärke des Eindringens in die roten Blutkörperchen.

Nach Köppe sind die roten Blutkörperchen für Salze als solche nicht durchlässig, wohl aber für gewisse Ionen; bei den K- und Na-Salzen nicht für die Kationen, sondern für gewisse Anionen: so sind die roten Blutkörperchen durchlässig für Cl'- und $CO''_3$-Ionen; dagegen nicht durchlässig für $SO_4''$-Ionen. Sie sind aber auch durchlässig für $NH'_4$-Ionen. Daraus erklärt sich, daß das $NH_4Cl$ leicht, das $(NH_4)_2SO_4$ dagegen schwer eindringt (vgl. die Beobachtungen von Gryns und Hedin).

## 5. Studien über die Narkose von E. Overton und H. Meyer.

Nach den, in dem Vorstehenden geschilderten Methoden (Plasmolytische Methode — Blutkörperchenmethode etc.) ist es möglich, zu entscheiden, ob ein chemischer Körper in lebende Tier- oder Pflanzenzellen eindringt oder nicht. Man kann die Gesamtheit der chemischen Verbindungen in folgende Gruppen einteilen*):

1. Verbindungen, die, solange die Zelle lebt und unbeschädigt bleibt, gar nicht in das Innere des Protoplasts einzudringen vermögen (Zuckerarten, Salze exkl. $NH_4Cl$ etc.). Diese Verbindungen kommen also mit dem Inneren der Zelle gar nicht in chemische Wechselwirkung; sie kommen ja nur mit der äußeren Grenzschicht des Protoplasmas in Berührung. In gewissen Fällen kann aber doch durch diese rein oberflächliche Wirkung der Protoplast (bezw. die Plasmahaut) geschädigt werden, worauf die Verbindung in das Innere der Zelle eindringt. In dieser Weise wirkt z. B. Kaliumbichromat und viele andere saure Salze.

2. Die zweite Gruppe bilden die Verbindungen, die mit Leichtigkeit in den Protoplasten eindringen (einwertige Alkohole, Äther, Ester, Aldehyde, Ketone etc.).

3. Schließlich gibt es Verbindungen, die eine intermediäre Stellung zwischen der ersten und zweiten Gruppe einnehmen: sie dringen in den lebenden Protoplasten ein, aber weniger schnell als die Verbindungen der zweiten Gruppe; die, zum Eindringen erforderliche, Zeit kann zwischen Minuten und Tagen schwanken.

Die zweite Gruppe enthält eine große Anzahl unserer wichtigsten Arzneimittel: Betäubungsmittel, Schlafmittel, Antipyretika.

In jeder einzelnen Gruppe sind Körper der verschiedensten chemischen Konstitution enthalten. Vergleicht man aber sämtliche Verbindungen auf ihre Löslichkeit in Wasser einerseits, in Äther bezw. fetten Ölen andererseits, so haben die Körper der zweiten Gruppe das Gemeinsame, daß sie sich sämtlich in Äther und fetten Ölen mit großer Leichtigkeit lösen, während die der ersten Gruppen nicht (oder nur wenig) darin löslich sind. Die Fähigkeit, in Zellen einzudringen, geht geradezu parallel der Löslichkeit in Äther und fetten Ölen. Hierfür gibt Overton instruktive Beispiele:

Harnstoff dringt langsam in Zellen ein. Ersetzt man sukzessive 1 bis 3 H durch Methyl oder Äthyl (oder durch ein Alkyl und ein Acetyl)

*) Vergl. Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901, p. 29.

so nimmt die Löslichkeit in Äther sukzessive zu, und die Verbindungen dringen sukzessive leichter ein. Auch Phenylharnstoff dringt ziemlich leicht ein.

Dihalogenhydrin dringt leichter ein als Monohalogenhydrin, dieses leichter als das Glycerin; ersetzt man in Glycerin zwei OH durch Äthylgruppen, so tritt diese Verbindung viel leichter ein, als das Glycerin. Ganz entsprechend ändert sich auch die Löslichkeit in Äther bezw. fetten Ölen.

Freie Alkaloide dringen leicht ein — sie sind in fetten Ölen und Äther löslich; die Salze der Alkaloide dringen schwer ein — sie sind in Äther und fetten Ölen unlöslich (die Alkaloidsalze dringen nach Overton nur so weit ein, als sie hydrolytisch gespalten sind, s. ob.).

Benzol und Xylol, in Äther leicht, in Wasser sehr wenig löslich, dringen leicht ein.

Die ätherlöslichen basischen Anilinfarben werden leicht aufgenommen; die wasserlöslichen sulfosauren Salze nicht.

Sublimat ist in Äther, Öl, Lanolin ziemlich löslich; es dringt rasch ein und tötet die Zellen schnell, während andere Schwermetallsalze häufig Plasmolyse hervorrufen, ehe der Tod eintritt.

Jod, Osmiumsäure, Pikrinsäure sind in fetten Ölen löslich; sie dringen rasch ein. Kaliumbichromat dringt langsam ein; in 4 %-Lösung tritt Plasmolyse ein, dabei ist die Plasmaströmung zunächst erhalten; erst wenn die Plasmahaut durch das sauer reagierende Salz beschädigt ist, erfolgt Eindringen. (Overton stellte die Versuche an Wurzelhaaren von Exemplaren von Hydrocharis morsus ranae an, die bei 20° C gewachsen waren; die Temperatur macht deutliche Unterschiede. Die Zellen der Wurzelhaare zeigen Plasmaströmung. In $7\frac{1}{2}$ %-Rohrzuckerlösung tritt Plasmolyse ein; in 7%-Lösung nicht; aus $7\frac{1}{2}$%- in 7 %-Lösung zurückgebracht, verschwindet die Plasmolyse allmählich und tritt in $7\frac{1}{2}$ %-Lösung wieder ein.)

In den Pflanzen- und Tierzellen sind nun im allgemeinen fette Öle nicht vorhanden, wohl aber finden sich in allen lebenden Zellen den Fetten verwandte Stoffe: Cholestearin und Lecithin, die ein ganz ähnliches Lösungsvermögen besitzen, wie Fette und ätherische Öle. Cholestearin und Lecithin sind in den Zellen als ein durch Wasser gequollenes Gemisch vorhanden; und dieses Gemisch entzieht wässerigen Lösungen solcher Verbindungen, die in Äther und fetten Ölen leichter löslich sind als in Wasser, bedeutende Mengen der gelösten Substanz. Das gequollene Gemisch von Cholestearin und Lecithin bezeichnet Overton als „Lipoide“. Ganz besonders reich an Cholestearin und Lecithin sind die Ganglienzellen des Zentralnervensystems. Das Eindringen von chemischen Stoffen in Ganglienzellen ist von ihrer Löslichkeit in den Gehirnlipoiden bedingt. Die Stärke eines Narkotikums wird abhängen von dem Teilungskoeffizienten zwischen Wasser einerseits und den Gehirnlipoiden andererseits. Overton und H. Meyer haben diesen Teilungskoeffizienten für eine große Anzahl Verbindungen bestimmt, und zwar nicht für die schwer zugänglichen Gehirnlipoide, sondern für Olivenöl und Wasser.

Die physikalischen Methoden zur Bestimmung des Teilungskoeffizienten sind folgende:

Ist die zu untersuchende Substanz fest, in Wasser gut löslich und nicht flüchtig, so stellt man eine wässerige Lösung derselben von bekannter Konzentration (a) dar und fügt eine abgemessene Menge Öl

hinzu. Hierauf werden wässerige Lösung und Öl eine Zeit lang kräftig durchgeschüttelt, dann absetzen gelassen. Hierauf entnimmt man eine abgemessene Menge wässeriger Lösung und bestimmt (durch Abdampfen, Trocknen und Wägen o. ähnl.) ihren Gehalt an gelöster Substanz (b). Hat man gleiche Volumina Wasser und Öl genommen, so ist der Teilungskoeffizient gleich der Differenz der Konzentrationen der wässerigen Lösungen vor und nach dem Schütteln, dividiert durch die Konzentration nach dem Schütteln $= \frac{a - b}{b}$. Waren z. B. je 50 ccm Wasser und Öl genommen, und betrug die Konzentration der wässerigen Lösung vor dem Schütteln 2 %, nach dem Schütteln 0,2 %, so ist der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}} = \frac{2 - 0,2}{0,2} = 9$. Wenn die chemische Substanz in Öl sehr viel leichter löslich ist als in Wasser, so ist es zweckmäßig, nur 1 Vol. Öl mit 10, 50 oder gar 100 Vol. Wasser zu schütteln. Es ist dann der Wert $\frac{a - b}{b}$ mit 10 bezw. 50 bezw. 100 zu multiplizieren.

Ist die zu untersuchende Substanz flüssig, in Wasser und Öl gut löslich und nicht zu flüchtig, so bestimmt man den Teilungskoeffizienten am einfachsten auf volumetrischem Wege. Man schüttelt z. B. 10 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit mit je 50 ccm Wasser und Öl kräftig durch und läßt absetzen. Nachdem die Lösungen in Wasser und Öl sich vollkommen getrennt haben, gibt die Volumszunahme des Öls, dividiert durch die des Wassers, den Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$.

Bei Narkoticis, die bei Zimmertemperatur beträchtliche Dampfspannung besitzen und in Wasser nur wenig löslich sind, kann man den Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ in der Weise bestimmen, daß man in einer Lösung in Öl von bekannter Konzentration den partiellen Dampfdruck der Substanz für die Temperatur t bestimmt und dann die Konzentration der wässerigen Lösung des Stoffes durch den Versuch — oder einfacher durch Rechnung — bestimmt, welche bei derselben Temperatur t den gleichen partiellen Dampfdruck besitzt. Der Teilungskoefizient ist gleich der Konzentration des Stoffes in Öl, dividiert durch die entsprechende Konzentration in wässeriger Lösung.

Der Teilungskoeffizient ist einmal von der Temperatur beeinflußt; es ist daher stets anzugeben, bei welcher Temperatur (bei „Zimmertemperatur", bei 37,0° C etc.) er bestimmt ist. Ferner ändert sich für Stoffe, die mit Öl in allen Verhältnissen mischbar sind, natürlich der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ mit der Konzentration der, zum Versuche angewandten, wässerigen Lösung. — Bei Narkoticis interessiert hauptsächlich der Teilungskoeffizient der, für die Narkose in Betracht kommenden, Konzentrationen.

**Physiologische Methode der Bestimmung des Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$** eines Narkotikums. Will man die Teilung eines indifferenten Narkotikums zwischen Wasser und Öl auf physiologischem Wege bestimmen, so muß die Konzentration des Narkotikums in wässeriger Lösung bekannt sein, die gerade hinreicht, um die Organismen zu nar-

kotisieren. Zu der physiologischen Methode sind verwendbar in Wasser lebende, mehrzellige Tiere, oder einzellige Tier- und Pflanzenzellen. Am geeignesten (und sowohl von OVERTON als von H. MEYER hauptsächlich verwandt) sind junge Frosch-Kaulquappen von 9—14 mm Länge. Nicht alle Wassertiere werden von derselben Konzentration eines Narkotikums betäubt. Leicht narkotisiert werden junge Kaulquappen, sowie verschiedene Entomostraken (Daphnia, Bosmina, Cyclops sp). Die Naididae (Nais, Chätogaster, Äolosoma) oder die Hirudinee Nephelis brauchen die doppelte Konzentration des Narkotikums wie die Kaulquappen. Noch bedeutend höhere Konzentrationen sind zur Narkose von Infusorien, sowie von Pflanzenzellen, erforderlich. — Das Verfahren ist nun folgendes: Die ursprüngliche Konzentration des Narkotikums in wässeriger Lösung vor dem Schütteln mit Öl sei $=$ a, die nach dem Schütteln in Öl sei $=$ b. Ferner sei die Konzentration der wässerigen Lösung des Narkotikums, die zur Narkose der Kaulquappen nötig ist, $= \beta$, die für Naididen nötige $= 2\beta$. Zeigt sich, daß nach dem Schütteln mit Öl die wässerige Lösung noch Kaulquappen narkotisiert, Naididen aber nicht mehr, so liegt offenbar b zwischen $\beta$ und $2\beta$. Man verdünnt nun die wässerige Lösung mit abgemessenen Mengen destillierten Wassers so lange, bis bei Kaulquappen keine ganz völlige Narkose mehr auftritt bezw. bis eine schon bestehende Narkose etwas zurückgeht. Aus der Menge des zugesetzten Wassers läßt sich die Konzentration b berechnen, und man erhält damit den Teilungskoeffizienten $\frac{a - b}{b}$.

Wenn man Kaulquappen in Lösungen von Stoffen bringt, die nicht in sie einzudringen vermögen (Salze, Zucker), so tritt, wenn die osmotische Konzentration in der umgebenden Lösung höher ist als im Inneren der Kaulquappen, Wasseraustritt aus diesen, i. e. Schrumpfung der Quappen ein. Vermag die Substanz dagegen leicht einzudringen, so tritt keine Schrumpfung ein, selbst wenn der osmotische Druck der Lösung ein sehr hoher ist. So schrumpfen z. B. Kaulquappen in einer 3 % Alkohol-Lösung nicht, wiewohl diese Lösung den gleichen osmotischen Druck hat wie eine 22 % Rohrzuckerlösung.

Wenn man junge Kaulquappen in eine 2 % Lösung von Äthylalkohol setzt, so tritt innerhalb 1—2 Minuten völlige Narkose ein. Werden die narkotisierten Kaulquappen in reines Wasser übergeführt, so vergeht die Narkose in kürzester Zeit (auch wenn sie stundenlang bestanden hat); nach 5 Minuten sind die Tiere so lebhaft wie vor dem Versuche. In 1 % Alkohol werden Kaulquappen selbst nach tagelangem Aufenthalt nicht betäubt. Wenn man Kaulquappen aus 2 % Alkohol in 1 % überführt, so vergeht die Narkose in wenigen Minuten. Diese Erscheinungen sprechen dafür, daß es sich bei der Narkose durch die „allgemeinen Narkotika“ (Alkohol, Äther, Chloroform etc.) nicht um chemische Wirkungen auf das Substrat der Zelle, sondern nur um Änderungen des physikalischen Zustandes handelt (vergl. den „Allg. Teil“). Die narkotische Kraft einer Verbindung ist in erster Linie abhängig von dem Teilungskoeffizienten zwischen Gehirnlipoiden und Wasser. Voraussetzung für narkotische Wirkung ist, daß die absolute Löslichkeit der Substanz in Lecithin-Cholestearin nicht unter ein gewisses Minimum sinkt.

Die Resultate der ausführlichen Untersuchungen OVERTONS sind im folgenden zusammenfassend wiedergegeben.

Äthyläther. Bei einer Konzentration von $^1/_4$ Gewichtsprozent in Wasser (= 0,07 g Mol. in 1 l) werden Kaulquappen von Rana temporaria in 65 Sekunden völlig narkotisiert; 0,18 % (= 0,05 g Mol. in 1 l) ist die gerade noch deutlich wirksame Grenzkonzentration: nach 2 Minuten sind die Kaulquappen unbeweglich, aber noch etwas reizbar; sie verharren tagelang in diesem Zustand. Nach 8 Tagen in reines Wasser übergeführt, erholen sie sich in einigen Minuten vollständig. Wurden Kaulquappen in Uhrschälchen mit wenig Wasser gesetzt und in eine Atmosphäre gebracht, die 0,07 g Äther in 1 l Wasser enthielt, so trat bei 17° C völlige Narkose der Kaulquappen ein. Für Säugetiere ist ein Äthergehalt von 0,2 g auf 1 l notwendig, um völlige Narkose zu erzielen. Nun hat aber das Blut der Säuger eine Temperatur von 38° C gegen 17° C bei den Kaulquappen. Die Absorption von Gasen durch Flüssigkeiten erfolgt aber umgekehrt proportional der Temperatur. Tatsächlich absorbiert eine gegebene Wassermenge bei 17° C aus einem Luftgemisch von 0,07 g Äther pro 1 l fast genau dieselbe Menge Äther, als bei 38° aus einem Luftgemisch, das 0,2 g pro 1 l enthält. Darnach ist die, zur Narkose erforderliche, Konzentration des Äthers im Blut bei Säugetieren annähernd genau dieselbe wie bei Amphibien (wie auch bei Vögeln, Insekten und Entomostraken) — ein außerordentlich bemerkenswertes Resultat (vergl. das Kapitel „Zentralnervensystem"). — Bei verschiedenen Gruppen der Würmer ist dagegen eine mindestens doppelt so hohe Konzentration des Äthers erforderlich. Protozoen und Pflanzenzellen erfordern zur „Narkose" eine 6mal höhere Konzentration als Kaulquappen. (Ebenso beim Chloroform.) Während bei Warmblütern durch höhere Konzentrationen von Äther zuerst das Athemzentrum gelähmt wird, wird bei niederen Tieren (Kaulquappen von Rana temporaria, den durchscheinenden Kaulquappen von Bombinator igneus) von höheren Konzentrationen des Narkotikums das Herz geschädigt.

Äther löst sich bei 20° in Wasser zu 6,6 Gewichtsprozent; mit Öl mischt er sich in jedem Verhältnis. In denjenigen Konzentrationen, die für die Narkose in Betracht kommen, ist der Teilungskoeffizient des Äthers $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ gleichwohl nur = ca. 4,5.

Chloroform. In Lösungen von 1 Gewichtsteil $CHCl_3$ auf 7000 Teile Wasser (0,0012 g Mol. auf 1 l) werden ca. 10 mm lange Kaulquappen von Rana temporaria betäubt, aber nicht völlig gelähmt; die Zirkulation bleibt gut erhalten. In Lösungen 1 : 6000 (0,0014 g Mol. in 1 l) ist die Narkose vollständig; bei 1 : 4000 erfolgt in einigen St. Herzlähmung.

Chloroform mischt sich in allen Verhältnissen mit Öl. 100 Teile Wasser lösen bei 20° C c. 0,72 g Chloroform. Der Teilungskoeffizient des Chloroforms $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ ist für verdünntere Lösungen = ca. 30—33.

Einwertige Alkohole. Die Wirkungsintensität dieser Verbindungen, sowie das Verhältnis ihrer Löslichkeit in Wasser und in Olivenöl gibt die umstehende Tabelle wieder.

(Siehe Tabelle p. 78.)

Die absolute Löslichkeit des Cetylalkohols in kaltem Öl bezw. kaltem Lecithin-Cholestearin-Gemisch ist zu gering, als daß Narkose selbst durch gesättigte Lösung erzeugt würde. Ebensowenig wie Cetylalkohol bewirken die noch höheren Alkohole Cerylalkohol, $C_{27}H_{55}\cdot OH$, und Melissylalkohol, $C_{30}H_{61}\cdot OH$, Narkose.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenz-konzen-tration | g Molekel in 1 Liter | Teilungskoeffizient $\frac{\text{Olivenöl}}{\text{Wasser}}$ bezw. Löslichkeit in Öl bezw. Wasser |
|---|---|---|---|
| Methylalkohol . . . . | 1:50—60 | 0,52—0,62 | Löslichkeit in Öl 1: > 50<br>„ „ $H_2O$ ∞ |
| Äthylalkohol . . . . | 1:70—80 | 0,27—0,31 | Teilungskoeffizient ca. $\frac{1}{30}$ |
| Propylalkohol, norm. . | 1:150 | 0,11 | „ ca. $\frac{1}{8}$ |
| Isopropylalkohol . . . | 1:130 | 0,13 | ——— |
| Butylalkohol, norm. . . | 1:350 | 0,038 | Löslichkeit in Öl = ∞<br>„ „ $H_2O$ = 1:12 |
| Isobutylalkohol (Gährungsbutylalkohol) | 1:300 | 0,045 | Teilungskoeffizient ca. 6<br>Löslichkeit in $H_2O$ = 1:10 |
| Tertiärer Butylalkohol (Trimethylcarbinol) . | 1:100 | 0,13 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ ∞<br>Teilungskoeffizient viel geringer als bei vorigem |
| Gährungsamylalkohol . . | 1:500 | 0,023 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 2% |
| Amylenhydrat (Dimethyläthylcarbinol . . . | 1:200 | 0,057 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1:8 |
| Caprylalkohol $C_8H_{17}OH$ . | 1:20 000 | 0,0004 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1:2000 |
| Cetylalkohol $C_{16}H_{33}OH$ . | In gesättigter Lösung keine Narkose | | In Wasser wie in kaltem Öl äußerst wenig löslich |
| Äthylmercaptan . . . | 1:2000 | 0,008 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ c. 1% |

Methyl- und Äthylalkohol bewirken „Narkose" von Pflanzenzellen, Protozoen, Flimmerzellen, bereits in Konzentrationen, die nur 2 bis 3mal höher sind als die, zur Narkose von Kaulquappen erforderlichen, während die höheren Alkohole erst in 8—10fach höheren Konzentrationen Pflanzenzellen etc. narkotisieren. Es spricht dies nach Overton dafür, daß die Wirkung von Methyl- und Äthylalkohol, wenigstens bei Zellen niedriger Dignität, eine gemischte (nicht rein physikalische) ist. Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei den niedrigsten Gliedern anderer homologer Reihen (z. B. der Ketone), die in Wasser löslicher sind als in Ölen.

Aliphatische Kohlenwasserstoffe und ihre Halogenderivate. Diese Verbindungen dringen sehr schnell in Kaulquappen ein; ihre Wirkung geht schnell vorüber, wenn die Tiere wieder in reines Wasser übergeführt werden.

(Siehe Tabelle p. 79.)

Bei gewöhnlichem Atmosphärendruck gesättigte Lösungen der niedrigsten Kohlenwasserstoffe, Methan und Äthan, wirken nicht narkotisch. Die Narkose mit Hilfe der Chlorderivate läßt sich viel länger unterhalten, ohne den Tod zu verursachen, als die mit Brom- und Jodderivaten. Jodoform erzeugt keine Narkose; in Lösungen 1:20000 sterben Kaulquappen in 12—20 Stunden, ohne daß Narkose eintritt.

Der Mechanismus der Narkosewirkung durch die Halogenkohlenwasserstoffe hat sicherlich nichts gemein mit der Wirkung der Bromsalze*). Kaulquappen können 8 Tage lang in 1 % NaBr-Lösung gehalten

*) Entgegen Binz: Vorlesungen über Pharmakologie, II. Aufl., p. 177.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenzkonzentration | g Molekel in 1 Liter | Teilungskoeffizient $\frac{\text{Olivenöl}}{\text{Wasser}}$ bezw. Löslichkeit in Öl bezw. Wasser |
|---|---|---|---|
| Pentan . . . . . | 1:5000 | 0,0028 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ ca. 1:2000 |
| Amylen . . . . . | 1:6000 | 0,0023 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ ca. 1:1700 |
| Chloräthyl . . . . | 1:3000—4000 | 0,004—0,005 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ = 1% |
| Bromäthyl . . . . | 1:3000—4000 | 0,0023—0,0031 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ = 1% |
| Jodäthyl . . . . . | 1:6000 | 0,0011 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ = 0,25% |
| Äthylenchlorid . . | 1:4000—4500 | 0,0022—0,0025 | ——— |
| Chloroform . . . . | 1:6000 | 0,0014 | Löslichkeit in Öl $\infty$<br>„ „ $H_2O$ = 0,72%<br>Teilungskoeffizient 30—33 |
| Tetrachlormethan . . | 1:8000—10 000 | 0,00064—0,0008 | ——— |

werden, ohne daß Narkose eintritt. In $1^1/_2$ % NaBr-Lösung werden Kaulquappen allmählich entwässert, wie in allen stärkeren Salzlösungen. Ganz dasselbe gilt für Jodnatriumlösungen.

KCl, KBr, KJ wirken allmählich giftig; hier handelt es sich aber um die spezifisch giftige Wirkung des Kalium-Ions. Die Wirkung ist erst nach Stunden, ja sogar erst nach Tagen deutlich, indem die Salze nur sehr langsam (wahrscheinlich nur vom Darmkanale aus) aufgenommen werden. — Lösungen von freiem Jod 1:1 000 000 bewirken den Tod von Kaulquappen innerhalb 4 Stunden. Narkose tritt hierbei nicht ein*).

Nitrile und Nitroäthane. Nitromethan bewirkt vollständige Narkose von Kaulquappen bei einer Konzentration von 0,5 %, = 0,082 g Mol. in 1 Liter. Löslichkeit in Öl = 1:8,5; in Wasser = 1:9,5.

Methylcyanid bewirkt völlige Narkose zu 1,5 %, = 0,36 g Mol. in 1 Liter; Löslichkeit in Öl = 1:40, in Wasser = $\infty$. Der Narkose geht Neigung zu Krämpfen voraus.

Die Wirkung der Blausäure weicht ganz ab von der, der bisher aufgeführten, Narkotika. Blausäure dringt sehr rasch in die Gewebe ein. Gleichwohl kommt die volle Wirkung (bei verdünnteren Lösungen) nur sehr allmählich zustande. Die Wirkung der Blausäure ist eine „progressive", was wahrscheinlich auf einer langsam ablaufenden chemischen Reaktion zwischen CNH und einem Protoplasmabestandteil beruht.

Aldehyde. Formaldehyd und Acetaldehyd sind keine echten Narkotika: sie entfalten wie Blausäure eine stark progressive Wirkung.

Paraldehyd. Narkotische Grenzlösung 0,33 %, = 0,025 g Mol. in 1 Liter; Löslichkeit in Öl = $\infty$, in Wasser = 1:10, Teilungskoeffizient ca. 3.

Chloralhydrat. Narkotische Grenzkonzentration 1:800—1200, = 0,0051—0,0076 g Mol. in 1 Liter. Es dauert selbst in 0,5 % Lösungen 15 Minuten, bis völlige Narkose der Kaulquappen eingetreten ist. Bringt man, 10—15 Minuten lang betäubt gewesene, Quappen in frisches Wasser, so dauert es 2—3 Stunden, bis die Narkose vorübergeht. Chloralhydrat

*) Entgegen Binz: Vorl. über Pharmakologie, II. Aufl., p. 178 und Arch. f. exp. Pharmakologie, Bd. XIII, p. 139.

ist in Wasser bedeutend löslicher als in Öl. Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ = 0,22. Chloralformamid, narkotische Grenzlösung = 1 : 300, = 0,017 g Mol. in 1 Liter.

Ketone und Oxime.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenzkonzentration | g Mol. in 1 Liter | Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ bezw. Löslichkeit in Öl, bezw. $H_2O$ |
|---|---|---|---|
| Aceton | 1 : 60 | 0,26 | Löslichkeit in Öl gering<br>„ „ $H_2O$ ∞ |
| Methyläthylketon | 1 : 150 | 0,9 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1 : 5 |
| Diäthylketon | 1 : 400 | 0,029 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1 : 20 |
| Methylpropylketon | 1 : 600 | 0,019 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1 : 25 |
| Methylphenylketon (Hypnon) | 1 : 8000—10 000 | 0,00083—0,00104 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1 : 330 |
| Sulfonal | 1 : 500<br>Unbeweglich, aber noch reizbar | 0,0088 | Löslichkeit in Öl 1 : 110<br>„ „ $H_2O$ ca. 1 : 500 |
| Trional | 1 : 600<br>Unbeweglich, aber noch reizbar | 0,0069 | Löslichkeit in Öl 1 : 20<br>„ „ $H_2O$ ca. 1 : 320 |
| Acetaldoxim | 1 : 130—160 | 0,11—0,13 | — |
| Acetoxim | 1 : 160—200 | 0,068—0,086 | — |

Aceton bewirkt völlige Narkose erst bei einer Konzentration von 1,5 %; bei dieser Konzentration erfolgt aber in sehr kurzer Zeit Tod durch Herzlähmung. Sulfonal und Trional beeinträchtigen die Zirkulation stark (der Puls sinkt bei Kaulquappen von 100 auf 50); auch Acetoxim und (schwächer) Acetaldoxim schädigen die Zirkulation und führen nach einigen Stunden den Tod herbei.

Mineralsäureester. Äthylnitrat narkotisiert in Lösung von 1 : 1500, = 0,0073 g Mol. in 1 Liter; nach 24stündiger Narkose erholen sich die Kaulquappen in reinem Wasser mit großer Schnelligkeit. Löslichkeit in Öl = ∞, in Wasser etwas mehr als 1 %.

Phosphorsäuretriäthylester; wirksame Konzentration 1 : 500, = 0,011 g Mol. in 1 Liter. Nach 18stündiger Narkose rasche Erholung in Wasser. Der Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ ist auffallend gering, $= \frac{1}{12}$.

Ester organischer Säuren.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenzkonzentration | g Mol. in 1 Liter | Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ bezw. Löslichkeit in Öl bezw. Wasser |
|---|---|---|---|
| Methylacetat | 1 : 150—200 | 0,07—0,09 | — |
| Äthylformiat | 1 : 200 | 0,07 | Teilungskoeffiz. $\frac{\text{Öl}}{H_2O} = 4$ |
| Äthylacetat | 1 : 400 | 0,03 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1 : 15,2 |

| Name der Verbindung | Wirksame Grenz-konzentration | g Mol. in 1 Liter | Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ bezw. Löslichkeit in Öl bezw. Wasser |
|---|---|---|---|
| Äthylpropionat | 1:800—1000 | 0,0098—0,012 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:50 |
| Propylacetat | 1:800—1000 | 0,0098—0,012 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:50 |
| Äthylbutyrat (norm.) | 1:2000 | 0,0043 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:190 |
| Äthylisobutyrat | 1:1500 | 0,0057 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:140 |
| Butylacetat (norm.) | 1:1500—2000 | 0,0043—0,0057 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:180 |
| Butylacetat (iso.) | 1:1500 | 0,0057 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:180 |
| Äthylvalerianat | 1:4000 | 0,0019 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:500 |
| Amylacetat | 1:4000 | 0,0019 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:500 |
| Butylvalerianat | 1:25 000 | 0,00025 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:3500 |
| Methylurethan | 1:50 | 0,27 | — |
| Äthylurethan | 1:250—300 | 0,037—0,045 | Löslichkeit in Öl 1:20<br>" " $H_2O$ 1:1 |
| Phenylurethan | 1:10000—12000 | 0,0006—0,0007 | Löslichkeit in Öl 1:3,5—4,0<br>" " $H_2O$ 1:720 |
| Weinsäureäthylester | 1:80 | 0,061 | Löslichkeit in Öl 1:70<br>" " $H_2O$ ∞ |
| Citronensäureäthylester | 1:400 | 0,009 | Löslichkeit in Öl ∞<br>" " $H_2O$ 1:25 |

Bei den Estern der einwertigen Säuren nimmt die narkotische Kraft mit der Größe des Molekulargewichts zu, während gleichzeitig die relative Löslichkeit sich immer mehr zu gunsten des Öls verschiebt. Wenn man zwei Ester von gleichem Molekulargewicht, aber verschiedener Struktur der C-Ketten vergleicht, so besitzt der Ester mit der nicht (bezw. weniger) verzweigten Kette stets eine merklich höhere narkotische Kraft, gleichzeitig auch eine größere Löslichkeit in Öl. Bei Äthylformiat tritt (bei einer Temperatur von ca. 20° C) der Tod ein, wenn die Narkose 20—30 Minuten dauert, bei Methylacetat nach 35—45 Minuten. Die Narkose durch Amylacetat kann $2^1/_2$—3 Stunden, durch Äthylvalerianat 15 Stunden dauern, ohne den Tod zu verursachen. Bei einer Temperatur von 5° C erfolgt der Tod viel langsamer als bei 20°, bei 20° langsamer als bei 30° C. Der Tod ist nämlich fast in allen Fällen eine Folge der hydrolytischen Spaltung des Esters in freie Säure und den diesbezüglichen Alkohol, und nicht eine direkte Folge der Narkose. (Die hydrolytische Spaltung ist an der zunehmenden Säuerung der Lösungen zu erkennen; und eben diese Säuerung ist es, die die Organismen schädigt.) Die Äthylester der Citronensäure und der Weinsäure haben eine viel geringere narkotische Kraft als die Ester der einwertigen Säuren. Dies rührt daher, daß der Eintritt von OH-Gruppen die Löslichkeit der Verbindung in Öl bezw. Wasser zu ungunsten des Öls (bezw. der Lipoide) verschiebt.

Zwei- und mehrwertige Alkohole und deren Derivate.

Glykol, $CH_2\langle{OH \atop OH}$, bewirkt selbst in 4 % Lösung (= 0,46 g Mol. in 1 Liter) keine Narkose; es ist in Wasser in allen Verhältnissen, in Öl nur sehr wenig löslich. Das Glykol scheint die Muskeln, insbesondere die Herzmuskulatur, zu schädigen. Glykol dringt bedeutend langsamer in Gewebe ein, als einwertige Alkohole, so daß in konzentrierteren Lösungen eine ziemlich beträchtliche Schrumpfung der Kaulquappen eintritt.

Pinakon, $(CH_3)_2 \cdot CHOH \cdot (CH_3)_2 \cdot CH_2OH + 6\,Aq$, bewirkt Narkose in 4—5 % Lösung, = 0,14—0,17 g Mol. in 1 Liter. Pinakon ist in Wasser leicht, in Öl schwer löslich.

Glycerin, $C_3H_5(OH)_3$, dringt sehr langsam in Gewebe ein, bewirkt daher schon in Lösungen von etwas über $1^3/_4$ Proz. Wasserentziehung aus Blut und Geweben der Tiere. Wenn man die Konzentration langsam von $1^1/_2$ Proz. an steigert, so tritt keine Schrumpfung — aber auch keine Narkose — ein. Glycerin scheint nach OVERTON das Herz zu schädigen. An Pflanzenzellen, Flimmerzellen etc. soll Glycerin in Lösungen von über 20 Proz. „Narkose"*) hervorrufen.

Monochlorhydrin, $CH_2OH \cdot CHOH \cdot CH_2Cl$, bewirkt Narkose zu $1^3/_4$—2 Proz., = 0,16—0,18 g Mol. in 1 Liter. Eine Narkose von mehr als 3 Stunden führt zum Tode. Löslichkeit in Wasser = ∞, in Öl = 1 : 10.

Dichlorhydrin bewirkt Narkose zu 1 : 600—800, = 0,01—0,013 g Mol. in 1 Liter. Löslichkeit in Wasser = 1 : 9, in Öl = ∞.

Glycerinmonoäthylin, $C_3H_5 \begin{cases}(OH)_2 \\ OC_2H_5\end{cases}$, in Wasser leicht löslich, ist ein schwaches Narkotikum; Glycerindiäthylin, $C_3H_5 \begin{cases}OH \\ (OC_2H_5)_2\end{cases}$, in Wasser weniger, in Öl besser löslich, ist ein stärkeres Narkotikum; Glycerintriäthylin, $C_3H_5(OC_2H_5)_3$, in Wasser nur spurweise löslich, ein sehr starkes Narkotikum.

Analog wirken Monosäureester des Glycerins schwächer als Trisäureester. Triacetin, $C_3H_5(C_2H_3O_2)_3$, wirkt zu 1:200, = 0,009 g Molekel in 1 Liter, narkotisch.

Acetal, Äthyliden-Diäthyläther, $CH_3 < {OC_2H_5 \atop OC_2H_5}$, bewirkt Narkose zu 1:800, = 0,012 g Molekel in 1 Liter. Die Narkose kann 30 Stunden dauern, ohne daß der Tod eintritt. Löslichkeit in Öl = ∞, in Wasser = 1 : 25; Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ für verdünntere Lösungen = ca. 8.

Acetessigsäureäthylester, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$, bewirkt Narkose in Lösungen 1 : 400, = 0,019 g Molekel in 1 Liter. Er führt aber rasch zum Tode, wohl sicher infolge teilweiser Verseifung. Löslichkeit in Öl = 1 : 3,5, in Wasser = 1 : 13.

Säureamide. Die niedersten Glieder der Amide der einwertigen Fettsäuren sind keine Narkotika, entsprechend ihrer geringen Löslichkeit in Öl. Acetamid, $CH_3CONH_2$, bewirkt in 1 % Lösung, = 0,17 g Mol. in 1 Liter, bei Kaulquappen klonische Krämpfe, keine Narkose. Löslichkeit in Öl = 1 : 200, in Wasser = 1 : 0,5. Valeramid, $C_5H_{11}NH_2$, bewirkt völlige Narkose zu ca. 0,5 Proz. Löslichkeit in Öl = 1 : 130, in Wasser

*) OVERTON scheidet offenbar Narkose nicht immer scharf von allgemeiner Schädigung, Protoplasmagiftwirkung.

= 1:3. Acetamid dringt langsamer in Gewebe ein als einwertige Alkohole (das Gleichgewicht ist nach ca. 2 Stunden erreicht). Acetamid wirkt in 1—2 % Lösungen auf Pflanzenzellen schädlich.

Succinimid, $C_2H_4<^{CO}_{CO}>NH$, in Wasser viel leichter als in Öl löslich, hat fast gar keine narkotische Kraft, (selbst 4 % Lösungen narkotisieren Kaulquappen nicht). Succinimid dringt ungefähr so schnell wie Acetamid in die Gewebe ein.

Harnstoff, $CO<^{NH_2}_{NH_2}$, und Thioharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH_2}$, dringen nur sehr langsam in Gewebe ein; Lösungen von über $1^1/_4$ Proz. wirken demnach auf Kaulquappen wasserentziehend. Harnstoff und Thioharnstoff wirken durchaus nicht narkotisch; sie sind in Wasser leicht, in Öl kaum löslich.

Methylharnstoff, $CO<^{NH_2}_{NH \cdot CH_3}$, und Methylthioharnstoff, $CS<^{NH_2}_{NH \cdot CH_3}$, die in Wasser etwas weniger löslich sind, wirken ebenfalls noch nicht narkotisch, wohl aber die Verbindungen $CO<^{NH_2}_{NH \cdot C_6H_5}$ und $CS<^{NH_2}_{NH \cdot C_6H_5}$. Die erstere, Phenylharnstoff, wirkt narkotisch zu 1:1600, = 0,0046 g Molekel in 1 Liter; die Narkose kann ohne Schaden 24 Stunden dauern. Löslichkeit in Wasser = ca. 1:500, in Äther = 1:100. Phenylthioharnstoff wirkt narkotisch zu 1:1000, = 0,0066 g Molekel in 1 Liter. Er ist in Wasser etwas weniger löslich als Phenylharnstoff.

Methylacetylharnstoff dringt schneller als Harnstoff, aber langsamer als einwertige Alkohole, in Gewebe ein. 2 % Lösungen bewirken keine deutliche Narkose, machen aber nach 2—3 Stunden die Zirkulation erlöschen.

Triäthylthioharnstoff, $CS^{N(C_2H_5)_2}_{NH \cdot C_2H_5}$, dringt schnell in die Gewebe ein; zu 0,4 Proz. bewirkt er völlige Narkose. Löslichkeit in Öl = 1:10, in Wasser = 1:60.

## Aromatische Verbindungen.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenzkonzentration | g Mol in 1 Liter | Löslichkeit in Öl bezw. Wasser |
|---|---|---|---|
| Benzol | 1:6000 | 0,0021 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1:1000 |
| Xylol | 1:25000 | 0,00038 | Löslichkeit in Öl ∞<br>„ „ $H_2O$ 1:8000 |
| Naphthalin | 1:100000—150000 | 0,000052—0,000078 | In Öl leicht löslich; in $H_2O$ zu 1:20000—30000 lösl. |
| Azobenzol $(C_6H_5)_2N_2$ | 1:300000 | 0,000018 | In Öl leicht löslich; in $H_2O$ zu 1:20000 löslich |
| Phenanthren $C_{14} \cdot H_{10}$ | 1:500000 | 0,0000037 | Löslichkeit in Öl 14 %<br>In $H_2O$ ca. 1:300000 |
| Anthracen $C_{14} \cdot H_{10}$ | Gesättigte wässerige Lösung unwirksam | — | In Öl schwer löslich; in Wasser erst in 1:1000000 löslich |
| Anthrachinon $C_6H_4 \cdot C_2O_2 \cdot C_6H_4$ | do. | — | do. |

Die aromatischen Kohlenwasserstoffe dringen sehr leicht in Gewebe ein. Narkose mittels Benzol führt in wenigen Stunden zum Tode. Der Narkose gehen Aufregung und Krämpfe voraus. In gesättigter wässeriger Phenanthrenlösung tritt die Narkose nur sehr allmählich ein und geht ebenso nur sehr allmählich vorüber wegen des sehr geringen Konzentrationsgefälles zwischen der, nur 0,00005 Proz. Phenanthren enthaltenden, wässerigen (bezw. Blut-) Lösung und den Gehirnlipoiden.

Anthracen und Anthrachinon sind wirkungslos, weil sie in Wasser so gut wie unlöslich und auch in Öl nur sehr wenig löslich sind.

Phenole und Phenoläther. Karbolsäure, $C_6H_5OH$, bewirkt zu 1:2000, =0,0053 g Molekel in 1 l, nicht reine Narkose, sondern neben Betäubung Krämpfe, sowie Herzschädigung, so daß die Zirkulation nach 2 Stunden sistiert. Lösungen 1:2000 schädigen auch Pflanzenzellen und tierische Zellen geringer Dignität stark. Das Phenol hat also sicher nicht nur eine physikalisch-, sondern auch eine chemisch-schädigende Einwirkung auf den Protoplasmainhalt der Zellen. Löslichkeit in Öl = ca. 25 %, in Wasser = ca. 7 %.

Die Kresole, $C_6H_4<^{CH_3}_{OH}$, wirken ganz ähnlich wie das Phenol, sind aber noch giftiger: Orthokresol zu 1:7500, = 0,0012 g Mol. in 1 l. Metakresol zu 1:5000, = 0,0018 g Mol. in 1 l, Parakresol ist etwas schwächer als Metakresol. In 100 Teilen Wasser lösen sich ca. 2,5 Teile Orthokresol, ca. 0,5 Teile Metakresol, ca. 1,8 Teile Parakresol. In Olivenöl sind alle 3 Kresole sehr leicht lölich.

Amylphenol, $C_6H_4<^{C_5H_{11}}_{OH}$, mit hohem Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$, wirkt zu 1:100 000, = 0,000061 g Mol. in 1 l, narkotisch, daneben aber krampfmachend und herzschädigend.

Thymol, $C_6H_3\begin{cases} CH_3 \ (1) \\ C_3H_7 \ (2) \\ OH \ (3) \end{cases}$. In 1:6000 werden Kaulquappen innerhalb 30 Min. völlig narkotisiert. Die Zirkulation bleibt durch Stunden gut erhalten. Löslichkeit in Wasser = 1:1200, in Öl = 1:1.

$\alpha$-Naphthol und $\beta$-Naphthol wirken wie Phenol, aber in viel verdünnteren Lösungen.

Anisol, Methylphenoläther, $C_6H_5 \cdot O \cdot CH_3$, wirkt im Gegensatz zum Phenol rein narkotisch, ohne Krämpfe zu veranlassen und das Herz zu schädigen. Wirksame Konzentration 1:6000, = 0,0015 g Mol. in 1 l.

Resorcin wirkt zu 1:400, = 0,023 g Mol. in 1 l, nicht narkotisch, dabei aber krampfmachend und herzschädigend. Ganz ähnlich wirken Brenzkatechin und Hydrochinon, aber schon in etwa dreifach schwächeren Lösungen. Pflanzenzellen werden durch Resorcin 1:400 in wenigen Minuten „narkotisiert“; ihr Protoplasma nimmt dabei eine gewisse Starre an, die übrigens bei Überführung in Wasser in wenigen Minuten wieder verschwindet.

Resorcindimethyläther, $C_6H_4(OCH_3)_2$, ist ein reines Narkotikum ohne schädigende Wirkungen. Wirksame Grenzkonzentration 1:16000, = 0,00045 g Mol. in 1 l. Die Kaulquappen erholen sich nach 60stündiger Narkose wieder vollständig. Löslichkeit in Wasser = 1:950; mit Äther mischbar.

Dimethylhydrochinon, $C_6H_4 \cdot (OCH_3)_2$. Wirksame Konzentration 1:8000, = 0,0009 g Mol. in 1 l. Löslichkeit in Wasser = ca. 1:1300, in Öl = 1:3,5.

Orcin, $C_6H_3 \cdot CH_3 <^{OH}_{OH}$, wirkt dem Resorcin ganz ähnlich, insbesondere herzschädigend. Orcin ist in Wasser leichter löslich als in Olivenöl.

Guajakol, $C_6H_4 <^{OCH_3}_{OH}$, hat eine ganz ähnliche, nur schwächere, Wirkung als die Phenole. Wirksame Konzentration 1:2000—3000. Löslichkeit in Wasser = 1:50, in Öl = 1: < 1.

Eugenol, $C_6H_3 \begin{cases} CH_2 \cdot CH : CH_2 & (1) \\ O \cdot CH_3 & (3) \\ OH & (4) \end{cases}$, ist ein starkes Narkotikum; jedoch ist die Wirkung auf die Zirkulation ziemlich stark. Wirksame Konzentration 1:75000. Eugenol ist in Wasser wenig löslich (ca. 0,1 %), in Öl leicht löslich.

Phloroglucin, $C_6H_3 \begin{cases} OH & (1) \\ OH & (3) \\ OH & (5) \end{cases}$, ist von verhältnismäßig sehr geringer Wirkung. In $^1/_2$% Lösung verhalten sich die Kaulquappen fast ebenso wie in reinem Wasser. Löslichkeit in Wasser = ca. 1:60, in Öl = 1:2500.

Pyrogallol, $C_6H_3 \begin{cases} OH & (1) \\ OH & (2) \\ OH & (3) \end{cases}$, ist weit giftiger als Phloroglucin. In $^1/_2$% Lösung, = 0,04 g Mol. in 1 l, bewegen sich die Kaulquappen zunächst 15—20 Min. fast normal; dabei ist aber die Zirkulation bereits sehr geschwächt und hört kurze Zeit später ganz auf.

Vanillin, $C_6H_3 \begin{cases} CHO & (1) \\ OCH_3 & (3) \\ OH & (4) \end{cases}$, wirkt in Lösungen 1:2000, = 0,0033 g Mol. in 1 l, in 10—15 Min. völlig narkotisierend. Die Zirkulation leidet nach längerer Zeit schon in Lösungen 1:4000. Löslichkeit in Öl = 1:35—40, in Wasser = 1:100.

Piperonal, $C_6H_3 \begin{cases} CHO \\ O \\ O \end{cases} > CH_2$, bewirkt in Lösungen 1:2000, = 0,00335 Mol. in 1 l, in 5—10 Min. Narkose. Dauert die Narkose mehr als vier Stunden, so erholen sich die Kaulquappen nicht. Löslichkeit in Wasser = 1:550, in Öl = ca. 1:6.

Terpentinöl, Kampfer, ätherische Öle. Terpentinöl, $C_{10}H_{16}$, wirkt in frischem (nicht oxydiertem) Zustand ziemlich rein narkotisch. Wirksame Konzentration 1:1500, = 0,0005 g Mol. in 1 l.

Terpenhydrat, $C_{10}H_{20}O_2 + H_2O$, hat selbst in gesättigten wässerigen Lösungen (1:250) gar keine Wirkungen auf Kaulquappen. Löslichkeit in Öl sehr gering (1:700).

Menthol, $C_{10}H_{19} \cdot OH$, bewirkt völlige Narkose noch in Lösung von 1:60000, = 0,00011 g Mol. in 1 l. Löslichkeit in Wasser = 1:1500, in Öl = 1:5.

Kampfer, $C_{10}H_{16}O$. Lösungen von 1:40000—1:20000 bewirken lang anhaltende Erregung. In Lösungen von 1:5000, = 0,0013 g Mol.

in 1 l, hören alle spontanen Bewegungen binnen einer Viertelstunde auf. Nach 6stündiger Narkose beginnt die Zirkulation zu erlöschen.

Ätherische Öle wirken im allgemeinen in Konzentrationen von 1:10000 bis 1:100000 narkotisch. Viele wirken in verdünnten Lösungen erregend, ähnlich wie der Kampfer; zahlreiche haben herzschädigende Wirkung.

Laktone und Anhydride. Phthalid, $C_6H_{14}<^{CH_2}_{CO}>O$, bewirkt in Lösungen von 1:1500, = 0,0043 g Mol. in 1 Liter, völlige Narkose. Nach 6stündiger Narkose tritt in reinem Wasser Erholung binnen 10 Min. auf. Löslichkeit in Wasser = 1:150, in Öl = 1:45.

Kumarin, $C_6H_4<^{O}_{CH:CH}>CO$, bewirkt zu 1:12000, = 0,00057 g Mol. in 1 Liter, in 10 Min. völlige Narkose. Nach 6stündiger Narkose erfolgt wieder völlige Erholung. Löslichkeit in Wasser = 1:700, in Öl = 1: 40—45.

Anilide. Antifebrin, $C_6H_5 \cdot NH(C_2H_3O)$, wirkt zu 1:1500, = 0,0094 g Mol. in 1 Liter, völlig narkotisierend. Die Narkose kann ohne Schaden 20 Std. dauern. Löslichkeit in Wasser = 1:200, in Öl = 1:120.

Methacetin, $C_6H_4<^{OCH_3\ (1)}_{NH \cdot C_2H_3O\ (4)}$, wirkt zu 1:800, = 0,94 g Mol. in 1 Liter, narkotisierend; die Zirkulation wird nach einiger Zeit geschwächt. Löslichkeit in Wasser = 1:500, in Öl = 1:250.

Phenacetin, $C_6H_4<^{OC_2H_5\ (1)}_{NH \cdot C_2H_3O\ (4)}$, bewirkt zu 1:2000, = 0,0028 g Mol. in 1 Liter, völlige Narkose; die Narkose kann 24 Std. ohne Schaden dauern. Löslichkeit in Wasser = 1:1400, in Öl = 1:370.

Basische Verbindungen. Diphenylamin, $(C_6H_5)_2N$, narkotisiert zu 1:160000, = 0,000037 g Mol. in 1 Liter, Kaulquappen innerhalb 1 Std. Nach 6 Stunden Zirkulation noch gut erhalten; nach 20 Std. Tiere tot. In Wasser zu ca. 1:10000, in Äther leicht löslich.

Anilin, $C_6H_5 \cdot NH_2$, erzeugt zu 1:500, = 0,022 g Mol. in 1 Liter, Narkose, in schwächeren Lösungen Aufregung und Krämpfe. Löslichkeit in Wasser = 1:30, in Öl = ∞.

Dimethylanilin, $C_6H_5N<^{CH_3}_{CH_3}$, bewirkt zu 1:10000, = 0,00002 g Mol. in 1 Liter, Narkose, die 20 Std. ohne Schaden anhalten kann. Löslichkeit in Wasser = ca. 1:800, in Öl = ∞.

Pyridin, $C_5H_5N$, bewirkt in Lösungen von 1:500, = 0,025 g Mol. in 1 Liter, Narkose und schädigt nach einiger Zeit die Zirkulation. Pyridin ist mit Wasser wie mit Öl mischbar. Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ = 0,4.

Chinolin, $C_9H_7N$; 1:8000, = 0,00087 g Mol. in 1 Liter, bewirkt in 10—15 Minuten Narkose, in 8 Stunden Erlöschen der Zirkulation. Löslichkeit in Wasser = 1:200, in Öl = ∞.

Antipyrin, $C_{11}H_{12}N_2O$, wirkt nicht als Narkotikum. In 0,25% Lösung, = 0,013 g Mol. in 1 Liter, bleiben Kaulquappen 24 Stunden gut beweglich; sie zeigen eine gewisse Tendenz zu zitterartigen Krämpfen. Antipyrin löst sich in 1 Teil Wasser, in 55 Teilen Öl.

Koniin, $C_8H_{17}N$, (die freie Base) greift die Epithelien der Froschlarven in Konzentrationen bis 1:12000 deutlich an; in 1:24000, = 0,00033 g Mol. in 1 Liter, erfolgt Narkose der Kaulquappen in 30 Min.; die Epithelien werden erst nach Verlauf einiger Stunden deutlich verändert; der Tod erfolgt innerhalb 6—15 Stunden. Löslichkeit in Wasser = 1:90, in Öl = ∞.

Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2$, bewirkt zu 1:20000, = 0,00031 g Mol. in 1 Liter, völlige Narkose in 5—10 Minuten; der Tod erfolgt in weniger als 8 Stunden. Nikotin löst sich in jedem Verhältnis in Wasser, in Olivenöl in ca. 4 Teilen; der Teilungskoeffizient fällt somit zu gunsten des Wassers aus.

Spartein, $C_{15}H_{26}N_2$, bewirkt zu 1:12000 etwas Aufregung; stärkere Lösungen wirken ausgesprochen kaustisch.

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$, dringt nach OVERTON langsamer in Pflanzen- und Tierzellen ein als andere Alkaloide. Gesättigte wässerige Lösung (1:2000, = 0,00165 g Mol. in 1 Liter) hat fast gar keine Wirkung auf Kaulquappen, verursacht höchstens eine gewisse Aufregung. — Thebain, Dimethylmorphin, bewirkt vollständige Narkose der Kaulquappen.

Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, bewirkt in Lösungen von 1:50000 bis 80000 heftige klonische Krämpfe älterer Kaulquappen. Auf Kaulquappen, die eben aus den Eiern gekrochen sind, hat Strychninlösung selbst zu 1:20000 keine Wirkung. Beläßt man sie in der Strychninlösung, so entwickeln sie sich weiter bis zur Größe von 12—13 mm. Von da an verhalten sich die Kaulquappen, als ob sie durch Kurare gelähmt wären (vergl. über Strychninwirkung in dem Kapitel „Periphere Nerven"). Wenn Strychnin-vergiftete Kaulquappen in reines Wasser übergeführt werden, so dauert es sehr lange, bis die Wirkungen vollständig geschwunden sind. — Die Alkaloide verhalten sich also prinzipiell anders als die „indifferenten" Narkotika Alkohol, Äther, Chloroform. Die Vergiftung und Entgiftung erfolgt bei ihnen nicht wie bei diesen hauptsächlich nur durch physikalische Zustandsänderungen der Lipoide, sondern vorwiegend durch chemische Reaktionen mit den Eiweißkörpern der Zellen. Dabei bilden sich Verbindungen, die schwerer oder leichter dissoziieren (analog den gerbsauren Verbindungen in Spirogyrazellen). Setzt man Kaulquappen in $^1/_5$—$^1/_4$ % Lösung von Koffein, so wird ihre Muskulatur binnen weniger Minuten ganz starr; werden sie hierauf in reines Wasser übergeführt, so vergeht die Starre in kurzer Zeit, und die Tiere erholen sich wieder vollkommen. Dies spricht für eine sehr rasche Dissoziation der betreffenden Koffein-Eiweißverbindung.

Während die „indifferenten Narkotika" (s. bei Äther) gegenüber den Ganglienzellen der Amphibien wie der Säuger und Vögel eine annähernd gleiche Wirksamkeit zeigen, verhalten sich die Alkaloide verschiedenen Organismen gegenüber verschieden. Bei Kaulquappen und ausgewachsenen Amphibien hat Morphin, im Gegensatz zum Menschen, selbst in hohen Dosen nur eine geringe Wirkung. Spirogyraarten, die zum Typus der Spirogyra orthospira gehören, werden durch bedeutend geringere Konzentrationen der Alkaloide getötet, als die Arten vom Typus Spirogyra communis. Die tötliche Konzentration von Strychnin und anderen Alkaloiden ist für Spirogyra orthospira ca. 50 mal niedriger als für die Zellen von Hydrocharis morsus ranae und von anderen Gefäßpflanzen, wiewohl das Eindringen der betreffenden Alkaloide in alle diese Zellen annähernd gleichmäßig erfolgt.

Gleichzeitig mit OVERTON hat H. MEYER seine „Theorie der Alkoholnarkose“ aufgestellt[32, 33, 34]), die durchaus mit der OVERTONschen Theorie übereinstimmt. Unter „Alkoholnarkose“ versteht H. MEYER die betäubende Wirkung einer unbegrenzten Zahl, meist aliphatischer, Kohlenwasserstoffe und ihrer Substitutionsprodukte. H. MEYER stellt folgende Sätze auf:

1. Alle, chemisch zunächst indifferenten, Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und am stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotika muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. h. hauptsächlich Wasser, andererseits; mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Die Wirkung der in Frage stehenden Stoffe beschränkt sich selbstverständlich kaum jemals auf die „Fettlösung“; die meisten Stoffe haben auch noch Affinität zu anderen Zellbestandteilen, die zu einer Reihe von Nebenwirkungen führen kann.

H. MEYER hat (wie OVERTON) zu den Versuchen über narkotische Wirkung Froschlarven benutzt und den Teilungskoeffizient $\frac{\text{Olivenöl}}{\text{Wasser}}$ bei 18° C bestimmt. Die folgende Tabelle gibt die Resultate dieser wichtigen, exakt durchgeführten, Untersuchungen wieder.

| Name der Verbindung | Narkotisch wirksame Grenzkonzentration: g Mol. in 1 Liter | Teilungskoeffiz. $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ |
|---|---|---|
| Trional | 0,0018 | 4,46 |
| Tetronal | 0,0013 | 4,04 |
| Butylchloralhydrat | 0,0020 | 1,59 |
| Sulfonal | 0,0060 | 1,11 |
| Bromalhydrat | 0,0020 | 0,66 |
| Triacetin | 0,010 | 0,30 |
| Diacetin | 0,015 | 0,23 |
| Chloralhydrat | 0,020 | 0,22 |
| Äthylurethan | 0,040 *) | 0,14 |
| Monacetin | 0,050 **) | 0,06 |
| Methylurethan | 0,40 | 0,04 |

Die Tabelle zeigt eine nahezu vollständige Übereinstimmung zwischen wirksamer Grenzkonzentration und Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$.

H. MEYER vergleicht ferner die Wirkung von Alkyl-substituierten Verbindungen.

*) Später genauer zu 0,02—0,025 bestimmt.
**) Später genauer zu 0,0125 bestimmt.

| Name der Verbindung | Chemische Konstitution | Wirkungsgrad | Teilungskoeffiz. Öl / Wasser |
|---|---|---|---|
| Diäthylsulfonmethan | $CH_2\cdot(SO_2\cdot C_2H_5)_2$ | sehr schwach | 0,1514 |
| Dimethylsulfondimethylmethan | $(CH_3)_2\cdot C\cdot(SO_2CH_3)_2$ | sehr schwach | 0,106 |
| Sulfonal | $(CH_3)_2\cdot C\cdot(SO_2C_2H_5)_2$ | stark | 1,115 |
| Trional | $\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>C\cdot(SO_2C_2H_5)_2$ | viel stärk. als Sulfonal | 4,458 |
| Tetronal | $(C_2H_5)_2\cdot C\cdot(SO_2C_2H_5)_2$ | viel stärk. als Sulfonal | 4,039 |
| Tertiärer Butylalkohol | $(CH_3)_3\cdot C\cdot OH$ | schwach | 0,176 |
| Tertiärer Amylalkohol (Amylenhydrat) | $\begin{matrix}(CH_3)_2\\C_2H_5\end{matrix}>C\cdot OH$ | stark | 1,000 |

Nach der vorstehenden Tabelle ist nicht die Äthylgruppe die spezifische Trägerin der narkotischen Wirkung, wie man bisher vielfach angenommen hatte, sondern die Wirkungsintensität geht parallel dem Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$.

Außerordentlich interessant sind die Untersuchungen, die H. MEYER an solchen Verbindungen anstellte, deren Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ mit der Temperatur — und zwar in verschiedener Richtung — sich ändert[34]. Es ergab sich wiederum, daß die narkotische Kraft zunimmt, wenn sich der Teilungskoeffizient Öl zu Wasser zu gunsten des Öls verschiebt.

| Name der Verbindung | Wirksame Grenzkonzentration in Bruchteilen der Normallösung (bei 3 °C) | Teilungskoeffiz. Öl / Wasser (bei 3 °C) | Wirksame Grenzkonzentration in Bruchteilen der Normallösung (bei 30—36 °C) | Teilungskoeffiz. Öl / Wasser (bei 30—36 °C) |
|---|---|---|---|---|
| Salicylamid | 1:1300 | 22,232 | 1:600 | 14,00 |
| Benzamid | 1:500 | 0,672 | 1:200 | 0,437 |
| Monacetin | 1:90 | 0,099 | 1:70 | 0,066 |
| Äthylalkohol | 1:3 | 0,026 | 1:7 | 0,047 |
| Chloralhydrat | 1:50 | 0,053 | 1:250 | 0,236 |
| Aceton | 1:3 | 0,146 | 1:7 | 0,235 |

## 6. HOFMEISTERS Untersuchungen über die Wirkung der Salze.

Auf die außerordentliche Bedeutung der systematischen Untersuchungen HOFMEISTERS und seiner Schüler: „Zur Lehre von der Wirkung der Salze“[35—40] ist bereits im „Allgemeinen Teile“ hingewiesen worden.

In der ersten Publikation über dieses Thema prüft LEWITH das Verhalten der Eiweisskörper des Blutes, des Globulins und Albumins, gegen Salzlösungen. Als Eiweiß nicht fällend erwiesen sich: Kaliumsulfat, Kaliumnitrat, Kaliumchlorat, Ammoniumchlorid, Ammoniumnitrat, Ammoniumacetat, Ammoniumrhodanid, Calciumacetat, Baryumchlorid, Baryumnitrat, Baryumacetat, Magnesiumchlorid, Magnesiumnitrat und Magnesiumacetat. Eiweißfällend — jedoch von verschieden starker Wirkung — waren: Kaliumchlorid, Kaliumacetat, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Natrium-

nitrat, Natriumchlorat, gewöhnliches Natriumphosphat, Natriumacetat, Calciumchlorid, Calciumnitrat, Magnesiumsulfat. Von diesen Salzen bestimmte LEWITH 1. die Konzentrationsgrenze, bei der eben Fällung von a) Globulin, b) Albumin eintrat; — 2. die Konzentrationsgrenze, bei der Globulin bezw. Albumin vollständig ausgefällt wurde. Albumin wird erst bei viel höherer Konzentration ausgefällt als Globulin. Vollständig werden beide Eiweißarten ausgefällt nur durch Ammoniumsulfat und Kaliumacetat. Das Eiweiß-Fällungsvermögen geht nicht parallel der Löslichkeit der Salze. Als stärkstfällende Salze erweisen sich die Sulfate und Acetate; es folgen die Chloride, zuletzt die Nitrate. (Zur Bestimmung der eiweißfällenden Kraft der Salze darf nur die untere Grenze der Globulinfällung als Maß in Anspruch genommen werden, weil der Punkt, bei dem die Globulinfällung, oder gar die Albuminfällung beendet ist, wegen der beschränkten Löslichkeit der Salze nur bei wenigen Verbindungen zu erreichen ist).

| Salz | Eiweißgehalt der benutzten Lösung | Salzgehalt, bei dem die Globulinfällung | | Salzgehalt, bei dem die Albuminfällung | | Durch Sättigung mit gepulvertem Salz ist erreichbar: |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | beginnt | endet | beginnt | endet | |
| Natriumsulfat . | 0,98% | 11,4 | — | — | — | Unvollständige Globulinausfällung |
| Ammonsulfat . | 0,99 „ | 14,2 | 23,1 | 33,6 | 47,2 | Vollständige Ausfällung beider Eiweißkörper |
| Natriumacetat . | 2,26 „ | 14,6 | — | — | — | Globulinausfällung bis auf Spuren |
| „ . | 0,98 „ | 15,0 | — | — | — | |
| Magnesiumsulfat | 0,98 „ | 16,9 | 25,7 | — | — | Vollständige Globulinausfällung |
| Kaliumacetat . | 2,26 „ | 17,6 | 35,2 | 64,6 | über 82,2 | Vollständige Ausfällung beider Eiweißkörper |
| „ . | 0,98 „ | 22,8 | n. bestimmt | 60,8 | 88,1 | |
| Natriumchlorid . | 1,66 „ | 21,8 | — | — | — | Unvollständige Globulinausfällung |
| Kaliumchlorid . | 1,04 „ | 25,9 | — | — | — | Unvollständige Globulinausfällung |
| Natriumnitrat . | 0,98 „ | 46,7 | — | — | — | Nahezu vollständige Globulinausfällung |
| „ . | 2,26 „ | 43,4 | — | — | — | |

HOFMEISTER dehnt in der zweiten Arbeit die Prüfung der Eiweißfällenden Wirkung der Salze auf eine größere Anzahl von Salzen aus. HOFMEISTER stellte die Versuche an verdünntem Hühnereiweiß an.

Das Eiweiß einer größeren Anzahl Hühnereier wird (unter Vermeidung von Dotter- etc.-Beimengung) vereinigt, mit dem Schneeschlager in feinen Schaum verwandelt, in einem zylindrischen Gefäß in der Kälte stehen gelassen. Die am Boden sich sammelnde Flüssigkeit wird filtriert. Das Filtrat ist dünnflüssig, klar, nicht opaleszierend, enthält ca. 12% Eiweißstoffe. Man bestimmt mit Polarimeter die Drehung, berechnet aus der Drehung (spez. Drehung des Eiereiweiß = — 35,5) den Eiweißgehalt und verdünnt mit so viel Wasser, daß der Eiweißgehalt 2% beträgt.

Als Eierglobulin nicht fällend erwiesen sich: Chlorammonium, Chlormagnesium, die Bromide des Natriums, Kaliums und Ammoniums, Jodnatrium, Jodkalium, Jodammonium, Kalium-, Ammonium- und Magnesium-Nitrat, Kaliumchlorat, Ammonium- und Magnesium-Acetat, Kaliumsulfat, Ammoniumchromat, Natriumbicarbonat.

Die wirksamen Salze ordnet HOFMEISTER nach der Intensität der Globulinfällung in eine Tabelle:

| Salze | Eiweißgehalt der Lösung | Fällung des Eierglobulins beginnt bei |
|---|---|---|
| Lithiumsulfat | 2,0% | 8,61% |
| Natriumsulfat | 2,0 „ | 11,39 „ |
| Natriumphosphat | 2,0 „ | 11,69 „ |
| Ammoniumsulfat | 2,0 „ | 13,39 „ |
| Natriumacetat | 2,0 „ | 13,83 „ |
| Kaliumphosphat | 2,0 „ | 13,99 „ |
| Natriumcitrat | 2,0 „ | 14,42 „ |
| Natriumtartrat | 2,0 „ | 15,11 „ |
| Magnesiumsulfat | 2,0 „ | 15,93 „ |
| Kaliumacetat | 2,0 „ | 16,38 „ |
| Ammoniumphosphat | 2,0 „ | 16,57 „ |
| Kaliumnatriumtartrat | 2,0 „ | 16,72 „ |
| Kaliumcitrat | 2,0 „ | 17,07 „ |
| Kaliumtartrat | 2,0 „ | 17,08 „ |
| Natriumchlorid | 2,0 „ | 21,21 „ |
| Natriumchromat | 2,0 „ | 21,22 „ |
| Ammoniumcitrat | 2,0 „ | 21,99 „ |
| Ammoniumtartrat | 1,0 „ | 25,05 „ |
| Kaliumbikarbonat | 2,0 „ | 25,37 „ |
| Kaliumchromat | 2,0 „ | 25,59 „ |
| Kaliumchlorid | 1,0 „ | 26,28 „ |
| Natriumnitrat | 2,0 „ | 46,10 „ |
| Natriumchlorat | 2,0 „ | 58,82 „ |

HOFMEISTER dividiert sodann die Konzentrationszahlen durch die Molekulargewichte der Salze, woraus sich die Anzahl der Molekel in der Lösung ergibt. Er ordnet die Salze nach der Anzahl der in 1 Liter Lösung enthaltenen Anzahl Molekel in 5 Gruppen.

| I<br>1,51—1,69 | II<br>2,03 | III<br>2,51—2,72 | IV<br>3,53—3,63 | V<br>5,42—5,52 |
|---|---|---|---|---|
| Lithiumsulfat | Ammonsulfat | Magnesiumsulfat | Chlornatrium | Natriumnitrat |
| Natriumsulfat | | Ammonphosphat | Chlorkalium | Natriumchlorat |
| Natriumphosphat | | Ammoncitrat | | |
| Kaliumphosphat | | Ammontartrat | | |
| Kaliumacetat | | Natriumkarbonat | | |
| Natriumacetat | | Natriumchromat | | |
| Kaliumcitrat | | Kaliumchromat | | |
| Natriumcitrat | | | | |
| Kaliumtartrat | | | | |
| Natriumtartrat | | | | |

Aus den vorstehenden Tabellen lassen sich folgende Sätze ableiten: Die eiweißfällende Wirkung der Salze hängt sowohl von der Säure als von der Base ab. Die stärkste Fällungswirkung besitzen, gleiche Säure vorausgesetzt, die Lithiumsalze; dann folgen in abnehmender Intensität, die Natrium-, Kalium-, Ammonium- und Magnesiumsalze. Von Salzen mit gleicher Basis wirken am stärksten eiweißfällend die Sulfate, dann folgen, in abnehmender Reihenfolge, die Phosphate, Acetate, Citrate, Tartrate, Bikarbonate, Chromate, Chloride, Nitrate und Chlorate.

Die Salze der Kolumne I wirken abführend, die der Kolumne IV und V diuretisch. Die Salze der Gruppe II und III wirken weder nach der einen noch nach der anderen Richtung in aus-

gesprochener Weise; nur das Magnesiumsulfat aus Gruppe III bildet eine Ausnahme — wohl weil es sich im Darm in $MgCO_3$ und $Na_2SO_4$ umsetzt. — Daß das Kaliumacetat, ein ausgesprochenes Diureticum, in Gruppe I sich findet, erklärt sich daraus, daß dasselbe im Organismus sich rasch in das Karbonat verwandelt.

Der Parallelismus, der zwischen abführender Wirkung, geringem Diffusionsvermögen (die Salze der Gruppe I sind sämtlich langsam diffundierende, die der Gruppe IV und V rasch diffundierende Substanzen) und globulinfällender Wirkung besteht, erklärt sich am einfachsten daraus, daß alle Erscheinungen Äußerungen des „Wasseranziehungsvermögens“ der Salze sind. Diese Hypothese unterzieht Hofmeister in der dritten Arbeit über die Wirkung der Salze einer experimentellen Prüfung. Wenn die Eiweißfällnng wirklich dadurch zustande kommt, daß das zugefügte Salz dem Eiweiß sein Lösungsmittel entzieht, so ist zu erwarten, daß die Reihenfolge der Salze nach ihrem Fällungsvermögen nicht nur den Eiweißkörpern, sondern auch anderen kolloidalen Körpern gegenüber, zu Recht besteht. Hofmeister prüfte daher das Verhalten der Salze gegen folgende kolloidale Stoffe: Leim, kolloidales Eisenoxyd und ölsaures Natrium. Namentlich das kolloidale Eisenoxyd eignete sich gut zu diesen Versuchen, indem die Salzmengen, die hinreichten, die Eisenoxydlösung zu trüben, sehr geringe waren, daher auch Salze geprüft werden konnten, die wegen ihrer zu geringen Löslichkeit auf Eiweiß und Leim keinen Einfluß ausüben. Die, für kolloidales Eisenoxyd, ölsaures Natrium und Leim ermittelten, Zahlen stimmen nun tatsächlich mit den für Eiweißfällung gefundenen (abgesehen von mannigfachen Einzelheiten) gut überein. Damit wird die oben gemachte Annahme sehr wahrscheinlich, daß die physiologischen Wirkungen der Salze darauf beruhen, daß sie kolloidalen Stoffen ihr Lösungsmittel entziehen. Dies Verhalten findet seine Analogien auch gegenüber krystalloiden Verbindungen: gewisse Salze verdrängen andere aus ihren Lösungen, so daß die Anwesenheit eines Salzes in einer Lösung das Lösungsvermögen für ein zweites vermindern, ja aufheben kann. Es genügt in vielen Fällen, gesättigte Lösungen von, sich gegenseitig nicht zersetzenden, Salzen zu mischen, um das Ausfallen des einen oder des anderen Salzes hervorzurufen. So wird das Sulfat, Chlorid und Nitrat des Kaliums von Kaliacetat gefällt, während Kaliumchlorid das Sulfat teilweise niederschlägt. Natriumsulfat fällt das Kaliumsulfat, ebenso Magnesiumnitrat das Magnesiumsulfat. Chlormagnesium bringt die Chloride des Kaliums, Natriums und Ammoniums zum Teil zur Abscheidung.

Eine Zusammenstellung der Wirkungen der Kalium- und Natriumsalze der einbasischen Säuren ergibt folgendes: Die Fällungswerte sind einerseits größer für die K- als für die Na-Verbindungen; andererseits steigen sie, abgesehen von den Acetaten, mit dem Molekulargewicht der Säuren: mit anderen Worten, das Fällungsvermögen der Salze nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab. Berechnet man jedoch die Werte als Vielfaches des Molekulargewichtes, so zeigt sich, daß das „molekulare“ Fällungsvermögen nur innerhalb enger Grenzen schwankt; dasjenige der Chloride, Bromide und Jodide des K und Na ist als identisch zu betrachten; die Nitrate und Chlorate haben ein etwas geringeres Fällungsvermögen.

In dem Verhalten der Salze der zwei- und mehrbasischen Säuren ist ein ähnliches, gesetzmäßiges Verhalten wie bei den Salzen der einbasischen Säuren direkt nicht zu erkennen. Das Fällungsvermögen

der ersteren übertrifft das der letzteren um eine kleine Menge bei Leim und ölsaurem Natrium, um das Zehnfache bei kolloidalem Eisenoxyd. Das scheinbar unregelmäßige Verhalten der mehrbasischen Säuren erklärt sich durch die große Neigung mehrbasischer Salze, sich in wässeriger Lösung zu dissoziieren. Bei dieser Dissoziation bildet sich saures Salz und freies Alkali. Die sauren Salze übertreffen die neutralen bedeutend an Fällungsvermögen; geringe Mengen Alkali scheinen ohne Einfluß zu sein. Salze, die in Säure und Base einwertig sind, jedoch wegen geringer Affinität beider Bestandteile der Dissoziation zugänglich sind, nehmen gleichsam eine Zwischenstellung zwischen den Salzen einbasischer und zweibasischer Säuren ein. Ein solches Verhalten zeigen die Acetate.

Was den Anteil der Basen an der wasserentziehenden Wirkung der Salze anbetrifft, so ist derselbe bei den Alkalien, dem Calcium und Magnesium annähernd gleich.

Die Vergleichung des Fällungsvermögens der Salze mit gewissen physikalischen Eigenschaften ihrer Lösungen ergibt im allgemeinen gute Übereinstimmung. In Betracht kommen: die Fähigkeit von Salzlösungen, den Dampfdruck und den Gefrierpunkt des Lösungsmittels zu erniedrigen; ferner die innere Reibung der Salzlösungen; ihr Diffusionsvermögen gegen Wasser und ihre Einwirkung auf lebende Zellen. Es ergibt sich überall, daß äquimolekulare Lösungen das gleiche Verhalten zeigen. Dies gilt namentlich für das Verhalten von Salzlösungen lebenden, pflanzlichen oder tierischen, Zellen gegenüber (vergl. die vorstehenden Abschnitte dieses Kapitels).

Die vierte Mitteilung handelt über die diuretische Wirkung der Salze. v. LIMBECK unterscheidet, nach der Wirkung vom Magen aus, drei Gruppen von Salzen: 1. Solche Salze die eine Harnsekretion veranlassen, die geringer ist als die durch Aq. dest. bedingte: es sind dies die Sulfate, Phosphate und Tartrate, also schwer diffusible, durchfallerzeugende Salze. Die 2. Gruppe veranlaßt stärkere Harnsekretion, als dies Aq. dest. tut; sie umfaßt die Haloidsalze, Nitrate, Bikarbonate, Citrate und Acetate. Der 3. Gruppe gehören die Chlorate an; diese verursachen mit großer Konstanz starke Harnsekretion. Eine vergleichende Zusammenstellung nach der Stärke der diuretischen Wirkung (B) mit den, von HOFMEISTER gewonnenen, Zahlen für die Stärke der Wasserentziehung (A) ergibt, daß — abgesehen von den, dem Tierversuch notwendig anhaftenden, Schwankungen — die harntreibende Kraft eines Salzes (bei innerer Aufnahme) zu seinem Wasseranziehungsvermögen in umgekehrtem Verhältnis steht.

| A | B |
|---|---|
| Phosphat | Chlorat |
| Sulfat | Chlorid |
| Chlorid | Nitrat |
| Bromid | Jodid |
| Jodid | Bromid |
| Nitrat | Phosphat |
| Chlorat | Sulfat |

Dieses Gesetz gilt jedoch nur unter der Voraussetzung der Resorption vom Magendarmkanale aus. Bei intravenöser Injektion verursachen auch die schwer diffusiblen Salze, wie Natriumsulfat, eine sehr beträchtliche Diurese. Es ergibt sich hier folgende (absteigende) Reihenfolge:

| | |
|---|---|
| Chlorid | Acetat |
| Nitrat | Jodid |
| Bikarbonat | Bromid |
| Chlorat | Tartrat |
| Sulfat | Phosphat |

Bei Aufnahme durch den Magen ist also das Wasseranziehungsvermögen der Salze maßgebend; bei intravenöser Injektion tritt die Frage, ob das Salz zu den, in der Norm im Blut und im Harn vorkommenden, gehört oder nicht, in den Vordergrund (vergl. das Kap. über Exkretion).

In der fünften und sechsten Arbeit geht HOFMEISTER daran, das Verhalten von quellbaren, homogenen Stoffen bezw. von tierischen Membranen gegenüber Wasser und Salzlösungen einer Prüfung zu unterziehen. HOFMEISTER wählte zu seinen Versuchen Agar- und Gelatinescheiben. Bei der Quellung in Wasser zeigte sich nun, daß die Wasseraufnahme um so rascher erfolgte, je dünner die betreffende Membran (je größer die Oberfläche dem Inhalt gegenüber) war. Eine trockene Agarplatte von 0,206 mm Dicke nahm in der ersten Minute 75 Proz. derjenigen Wassermenge, die sie überhaupt zu imbibieren vermag, auf. Wäre die Dicke = 0,002 mm (i. e. gleich der Dicke eines roten Blutkörperchens) so würde in einer Minute 98 Proz., also fast das Quellungsmaximum, erreicht werden.

Für die Quellung von Leimplatten in Salzlösungen ergaben sich überraschende Resultate. Angewandt wurden Lösungen, die die gleiche Anzahl Molekel in 1000 Teilen Flüssigkeit enthielten. Ordnet man die Salze nach Maßgabe ihrer Fähigkeit, die Quellung zu begünstigen, in eine aufsteigende Reihe, so erhält man nachstehende Gruppenfolge:

Natriumsulfat, -citrat, -tartrat,  
Natriumacetat,  
Wasser,  
Chloride von Kalium, Natrium, Ammonium,  
Natriumchlorat, Natriumnitrat, Bromnatrium.

Die Reihenfolge stimmt mit der, für das Wasseranziehungsvermögen der Salze aufgestellten (s. oben) gut überein. Überraschend und im höchsten Grade bedeutungsvoll ist aber die Tatsache, daß die Quelluug in reinem Wasser gegen jene in bestimmten Salzlösungen weit zurückbleibt.

Die Quellung der Leimplatten in Salzlösungen setzt sich zusammen aus der Wasser- und aus der Salzaufnahme. Beide sind von der Konzentration der Salzlösung abhängig: die Wasseraufnahme erhöht sich mit steigender Konzentration bis zu einem gewissen Maximum, um bei weiterer Konzentrationssteigerung wieder abzunehmen; die Salzaufnahme dagegen bleibt der Konzentration der Lösung im allgemeinen proportional. Die Anwesenheit von Salz begünstigt die Aufnahme von Wasser; die Konzentration der aufgenommenen Lösung kann dadurch höher werden als die der umgebenden Flüssigkeit.

Die Quellung von Tierblase verhält sich ganz wie die von Gelatineplatten. Am meisten quellungsbegünstigend wirken die Magnesiumsalze der Salpeter- und Salzsäure, ihnen zunächst steht das Natriumbromid, während die Chloride in höheren Konzentrationen schon deutlich quellungshemmend wirken. Für jedes Salz ist eine bestimmte Konzentration für die Quellung am günstigsten; für Sulfate und Citrate liegt diese unter 10 %, bei den Magnesiumsalzen bei 20 % und darüber. Die nachstehende Tabelle gibt die Resultate der, mit fett-

und gefäßfreien Stücken trockener Schweinsblase angestellten, Versuche wieder. Die Zahlen sind die gefundenen Quellungsmaxima; sie geben an, wieviel Gewichtsteile Lösung ein Teil der lufttrockenen Membran in maximo aufnahm. (Diese Zahl beträgt für Aq. dest. 1,56).

| Salz | 10% Lösung | 20% | 30% |
|---|---|---|---|
| Ammonsulfat | 1,07 | 0,59 | 0,29 |
| Natriumsulfat | 1,11 | — | — |
| Kaliumsulfat | 1,20 | — | — |
| Natriumcitrat | — | — | 0,31 |
| Magnesiumsulfat | 1,12 | 0,88 | 0,41 |
| Natriumacetat | — | — | 0,83 |
| Ammoniumchlorid | 1,29 | 0,94 | — |
| Natriumchlorid | 1,44 | 1,27 | 0,99 |
| Kaliumchlorid | 1,28 | 1,38 | — |
| Natriumnitrat | 1,78 | 1,50 | 1,52 |
| Natriumchlorat | — | — | 1,42 |
| Kaliumnitrat | 1,59 | 1,47 | — |
| Natriumbromid | — | — | 2,06 |
| Magnesiumnitrat | 1,78 | 2,31 | — |
| Magnesiumchlorid | 2,29 | 2,73 | 2,49 |

Die Bedeutung dieser letzten Resultate der HOFMEISTERschen Untersuchungen für die Physiologie der Resorption ist im „Allgemeinen Teile" dieses Kapitels eingehend gewürdigt worden.

## 7. Untersuchungen GRÜTZNERS über die Reizung von Muskeln, Nerven und Flimmerzellen durch Salze etc.

GRÜTZNER [41—44] untersuchte die Wirkungen von äquimolekularen Lösungen von Salzen der Alkalien und Erdalkalien auf Muskeln, Nerven und Flimmerzellen, um zu konstatieren, ob diese physiologischen Wirkungen dem molekularen Gehalt der Lösungen, bezw. dem Wasseranziehungsvermögen der Salze, parallel gehen. Er machte zunächst eine Anzahl Versuche über das Wasseranziehungsvermögen von konzentrierteren Salzlösungen.

Kleine Glasgefäße, die etwa einer Tabakspfeife glichen, wurden an ihrem weiten Ende sorgfältig mit Schweinsblase überspannt und, mit den entsprechenden Salzlösungen gefüllt, in ein großes Gefäß mit Wasser gebracht. Die Salzlösung zeigte die Vermehrung ihres Volumens in dem horizontal gestellten Glasrohr, unter welchem sich ein in Millimeter geteilter Maßstab befand, an. Stets wirkten (bei äquimolekularen Lösungen) die Chloride stärker wasseranziehend als die Bromide, diese stärker als die Jodide. Dies zeigt folgende kleine Tabelle:

| Salz | Konzentration | Skalateile: nach 50 Min. | Skalateile: nach 2 St. |
|---|---|---|---|
| NaCl | 2,92% | 8,8 | 20,15 |
| NaBr | 5,14 „ | 7,0 | 13,80 |
| NaJ | 7,47 „ | 0,5 | 7,35 |

In wie weit diese, an sich ja interessanten, Versuchsergebnisse zur Beurteilung des Wasseranziehungsvermögens der Salze benützt werden

können, ist allerdings fraglich; sicher spielt die Durchlässigkeit der Membran für die verschiedenen chemischen Verbindungen, die wiederum von der chemischen Affinität der letzteren zu der ersteren beeinflußt ist, eine wichtige Rolle.

GRÜTZNER prüfte zunächst die Einwirkung von Salzlösungen auf motorische Nerven, und zwar erstens die erregende Wirkung (die Auslösung von Zuckungen bezw. Tetanus) und zweitens die Beeinflussung der (elektrischen) Erregbarkeit.

Haloidsalze. Von äquimolekularen Lösungen (4,2 % NaFl, 5,84 % NaCl, 10,27 % NaBr, 14,95 % NaJ) wirkt am schwächsten reizend das Chlornatrium, dann, dem NaCl sehr nahestehend, das Bromnatrium; weitaus stärker wirkt das Jodnatrium. Also reizen Salze mit höherem Molekulargewicht stärker als Salze mit niederem Molekulargewicht. Das Fluornatrium tritt aus der Reihe der übrigen Haloidsalze heraus; es reizt weitaus am stärksten, d. h. es bringt bei Einlegen des motorischen Nerven in die Salzlösung am schnellsten und intensivsten Zuckungen und Tetanus der zugehörigen Muskeln hervor. — Die Erregbarkeit wird durch Salze mit hohem Molekulargewicht rascher und bedeutender gesteigert, aber auch früher aufgehoben, als durch Salze mit niederem Molekulargewicht. Fluornatrium zeigt wieder ein besonderes Verhalten: es steigert schon in sehr geringer Konzentration ($<$ 1 Proz.) — abgesehen von der direkten Erregung — die Erregbarkeit, setzt sie aber auch sehr bald und sehr stark herab, so daß nach 10—20 Minuten völlige Unerregbarkeit eingetreten ist. Chlornatrium (2,92 Proz.) steigert die Erregbarkeit langsam und um ein Geringes, erhält sie längere Zeit auf der Höhe, und macht sie erst nach 2—3 Stunden verschwinden. Bromnatrium (5,14 %) verhält sich ähnlich; jedoch hebt es die Erregbarkeit in viel kürzerer Zeit auf. Jodnatrium (7,47 %) steigert schnell die Erregbarkeit, aber macht sie auch rasch wieder sinken.

Halogene ($^1/_{50}$ Normallösungen). Am stärksten schädigend (i. e. die Erregbarkeit herabsetzend) wirkt das Jod, ihm folgt das Brom, und diesem das Chlor. Unmittelbar erregend wirkt am stärksten das Chlor, weniger das Brom, und fast gar nicht das Jod, offenbar weil es zu rasch schädigt.

Kalisalze (1 bis 4 %) sind im Vergleich zu den Natriumsalzen intensive Nervengifte. Jodkalium wirkt stärker als Bromkalium, dieses stärker als Chlorkalium. Sie vernichten schon in wenigen Minuten die elektrische Erregbarkeit. Reizwirkungen sind bei den Kalisalzen nicht zu beobachten.

Auch Kalilauge ist — selbst in den stärksten Verdünnungen — weitaus giftiger als Natronlauge.

Kalium-, Rubidium-, Cäsiumsalze (0,46 % KCl, 0,75 % RbCl, 1,05 % CsCl). Am stärksten erregend wirkt das Cäsiumchlorid, ihm folgt das Rubidiumchlorid; so gut wie gar nicht erregend wirkt das Kaliumchlorid. Alle drei setzen die Erregbarkeit herab; am stärksten schädigt das KCl, dann das RbCl, am wenigsten das CsCl. RbCl und CsCl wirken in schwächerer Konzentration vorübergehend erregbarkeitssteigernd.

Calcium-, Strontium-, Baryumsalze (11,08 % $CaCl_2$, 15,8 % $SrCl_2$, 20,76 % $BaCl_2$), wirken sowohl direkt erregend als erregbarkeitssteigernd. Sie steigern insbesondere die Erregbarkeit der motorischen Nerven für mechanische Reize (die Berührung eines in einer

$BaCl_2$-Lösung liegenden Nerven ruft langen intensiven Tetanus hervor). Am stärksten erregend wirkt das Baryumchlorid, ihm folgt das Strontiumchlorid, diesem das Calciumchlorid. Die elektrische Erregbarkeit wird am meisten gesteigert durch das $BaCl_2$, am wenigsten durch das $CaCl_2$. Schädigend (i. e. die Erregbarkeit schließlich vernichtend) wirken alle drei in ungefähr gleichem Maße, am wenigsten noch das $BaCl_2$, am stärksten das $CaCl_2$.

Von den Basen der Erdalkalien ($^1/_{100}$ Molekül in 750 ccm $H_2O$) wirkt am stärksten erregend Barytwasser, am schwächsten das Kalkwasser. Die Erregbarkeit wird vorübergehend erhöht — am stärksten durch $Ba(OH)_2$ — um dann bei allen drei Substanzen rapid zu sinken.

Als Resultat aus den vorstehenden Untersuchungen ergibt sich: die Reizwirkung chemisch verwandter Stoffe in äquimolekularen Lösungen ist um so stärker, je höher das Molekulargewicht der Stoffe ist. (JNa reizt $>$ BrNa $>$ ClNa; CsCl $>$ RbCl $>$ KCl; $BaCl_2 > SrCl_2 > CaCl_2$). Am meisten schädigend wirken von den Halogenen die mit hohem Molekulargewicht (J schädigt $>$ Br $>$ Cl; JNa $>$ BrNa $>$ ClNa); von den Metallen dagegen die mit kleinem Molekulargewicht (KCl $>$ RbCl $>$ CsCl; $CaCl_2 > SrCl_2 > BaCl_2$).

In der zweiten Arbeit prüft Grützner die Wirkung von Salzlösungen auf sensible Nervenendigungen. Er bringt sich oder anderen Versuchspersonen kleine oberflächliche Schnittwunden bei, auf die er die verschiedenen Lösungen mittels eines feinen Haarpinsels appliziert. Verglichen werden stets äquimolekulare Lösungen.

Von den Haloidsalzen wirken die mit größerem Molekulargewicht viel stärker reizend und schädigend als die mit kleinerem. So erzeugt Jodnatrium (1 g Mol. : 1 Liter $H_2O$) nach ca. 5 Sekunden, Bromnatrium nach 10 Sekunden, Chlornatrium nach 50 Sekunden deutliche Schmerzempfindung.

Von den Halogenen reizt in starken Verdünnungen das Jod noch ganz deutlich, während Brom und Chlor keine Schmerzempfindung auslösen. In stärkeren Lösungen scheint das Jod zu stark zu schädigen, so daß eine Schmerzempfindung nicht zu stande kommt*); Chlor reizt dann am stärksten, schwächer das Brom, am schwächsten Jod.

Kalisalze wirken viel stärker als Natriumsalze, sie erzeugen heftig brennende Schmerzen; am intensivsten Chlorkalium, dann Bromkalium und Jodkalium.

Kalilauge reizt heftiger als Natronlauge; noch stärker reizt Ammoniak, der die motorischen Nerven bekanntlich gar nicht reizt.

Salze der alkalischen Erden und Metalle. Chlorkalium wirkt stärker reizend als Chlorammonium; weitaus schwächer als dieses reizt Chlornatrium, am schwächsten Chlorlithium.

Von Kaliumchlorid, Rubidiumchlorid, Cäsiumchlorid wirkt letzteres am stärksten.

Calciumchlorid, Strontiumchlorid, Baryumchlorid reizen ziemlich gleich stark; am raschesten wirkt Chlorcalcium.

Chlorzink wirkt rascher reizend (nach 20 Sekunden) als Chlorkadmium (nach 30 Sekunden); dieses rascher als Quecksilberchlorid (nach 60 Sekunden). (Motorische Nerven verlieren ihre Erregbarkeit

*) Ueber die anästhesierende Wirkung des Jods vergl. Heinz: Ueber Jod und Jodverbindungen, Virchows Archiv, Bd. 155.

sehr rasch in 0,1 % Sublimatlösung, langsamer in äquimolekularer Chlorzink- oder Chlorkadmiumlösung.)

Säuren. Vergleicht man äquimolekulare Mengen, so wirkt am stärksten die Schwefelsäure; es folgen — wenig voneinander unterschieden — Salpetersäure und Salzsäure; zuletzt die Phosphorsäure. Vergleicht man aber äquivalente Lösungen (HCl 1 Mol. in 1 Liter; $H_2SO_4$ $^1/_2$ Mol.; $PO_4H_3$ $^1/_3$ Mol.) so ordnen sich die Säuren nach der Stärke ihrer Wirkung folgendermaßen: Salpeter- und Salzsäure, darauf Schwefelsäure, zuletzt, weit schwächer, Phosphorsäure. — Von den Fettsäuren wirken die höheren etwas schwächer als die niederen (umgekehrt wirkt auf motorische Nerven Buttersäure viel stärker als Essigsäure und Propionsäure; am meisten schädigt motorische Nerven die Ameisensäure). — Von den Chloressigsäuren reizt Trichloressigsäure mehr als Dichloressigsäure, diese mehr als Monochloressigsäure. Diese Säuren setzen die Empfindlichkeit der wunden Stellen sehr beträchtlich herab. — Oxalsäure erregt viermal so rasch Schmerz als Weinsäure. — Das Verhalten der Säuren wird verständlich, wenn man die physiologischen Wirkungen mit der Avidität der Säuren vergleicht. Setzt man die Basenkapazität der stärksten Säure, der Salpetersäure, = 100, so erhält man folgende Zahlen:

| | |
|---|---|
| Salzsäure 98 | Monochloressigsäure 7 |
| Trichloressigsäure 80 | Weinsäure 5,2 |
| Schwefelsäure 49 | Ameisensäure 3,9 |
| Dichloressigsäure 33 | Essigsäure 1,23 |
| Oxalsäure 26 | Propionsäure 1,04 |
| Phosphorsäure 13 | Buttersäure 0,98. |

Aus vorstehender Tabelle ergibt sich eine ziemlich große Übereinstimmung zwischen der Wirkung der Säuren und ihrer Avidität. Ausnahmen bilden gewisse Säuren, die spezifisch giftig sind und deshalb aus der Reihe heraustreten, wie die Oxalsäure und Ameisensäure.

Von den einatomigen Alkoholen wirken die niederen am stärksten, die höheren schwächer. (Auf motorische Nerven wirken wie bei den Fettsäuren die C-reichen giftiger als die C-ärmeren). Glycerin erzeugt ein sehr geringes, unbestimmtes, rasch vergehendes Schmerzgefühl (während es motorische Nerven stark reizt).

In einer dritten Arbeit wird die Einwirkung von Salzlösungen (und anderen chemischen Verbindungen) auf das Flimmerepithel geprüft. Hier ergeben sich zum Teil andere Resultate als bei der Einwirkung auf motorische und sensible Nerven.

Haloidsalze (2,92 % NaCl, 5,14 % NaBr, 7,5 % NaJ, 2,1 % NaFl = $^1/_2$ g Mol. : 1 Liter). Weitaus am stärksten schädigt Fluornatrium, dann Jodnatrium, weniger Bromnatrium, am wenigsten Chlornatrium.

Von den Kalisalzen (3,72 % KCl, 5,94 % KBr, 8,30 % KJ = $^1/_2$ g Mol.: 1 Liter) schädigt ebenfalls Jodkalium mehr als Bromkalium, dieses mehr als Chlorkalium. Die Kalisalze schädigen aber weniger als die Natronsalze (genau das umgekehrte Verhalten wie bei den motorischen und sensiblen Nerven).

Chlorammonium (2,67 % = $^1/_2$ g Mol. : 1 Liter) schädigt weniger als Chlornatrium, ja noch weniger als Chlorkalium.

Kalium-, Rubidium-, Cäsiumchlorid (je $^1/_2$ g Mol.: 1 Liter) · CsCl (8,42 %) schädigt mehr als RbCl (6,05 %), dieses mehr als KCl (3,72 %)

(für motorische Nerven ist die Reihenfolge der Schädigung die umgekehrte).

Calcium-, Strontium-, Baryumchlorid, je $^1/_2$ g Mol. : 1 Liter, vernichten schon in einer Minute die Flimmerbewegung. In Lösungen von $^1/_4$ g Mol. : 1 Liter schädigt $CaCl_2$ (2,77 %) mehr als $SrCl_2$ (3,96 %), dieses mehr als $BaCl_2$ (5,2 %) das sogar im Anfang erregend wirkt.

Chlorsaures Kalium ($^1/_2$ g Mol. : 1 Liter = 6,1 %) schädigt weit stärker als Chlorkalium (3,72 %).

Von den Halogenen ($^1/_{500}$ g Mol. : 1 Liter) schädigt am meisten das Jod, dann folgt in weitem Abstand das Brom, und, diesem fast gleichwirkend, das Chlor.

Von den Laugen ($^1/_{75}$ g Mol. : 1 Liter) wirkt Natronlauge am stärksten schädigend, weniger Kalilauge, am wenigsten Ammoniak. — Calcium-, Strontium-, Baryumhydroxyd zu $^1/_{75}$ g Mol. : 1 Liter vernichten schon nach wenigen Minuten die Flimmerbewegung. Zu $^1/_{300}$ g Mol. : 1 Liter wirkt $Ca(OH)_2$ im Anfang anregend auf die Flimmerbewegung, stärker als $Sr(OH)_2$ und $Ba(OH)_2$. Andererseits wirkt $Ca(OH)_2$ schließlich am stärksten schädigend, ihm folgt $Sr(OH)_2$ und diesem $Ba(OH)_2$.

Anorganische Säuren in äquivalenten Lösungen (HCl $^1/_{1000}$, $H_2SO_4$ $^1/_{2000}$, $PO_4H_3$ $^1/_{3000}$ g Mol. : 1 Liter) bewirken vorübergehende Steigerung; diese ist am geringsten bei $PO_4H_3$, stärker bei $SO_4H_2$, am stärksten bei HCl. Die darauf folgende Abschwächung ist am stärksten bei HCl, am schwächsten bei $PO_4H_3$. Von Fettsäuren ($^1/_{500}$ g Mol. : 1 Liter) schädigt Buttersäure mehr als Propionsäure, diese mehr als Essigsäure; Ameisensäure dagegen übertrifft die Essigsäure an schädigender Wirkung.

In der vierten Arbeit wird die Wirkung der Salze, Basen, Säuren und einiger weiterer Substanzen auf den quergestreiften Froschmuskel untersucht. Von den Haloidsalzen ($^1/_{10}$ normale Lösungen = 0,42 % FlNa, 0,585 % ClNa, 1,03 % BrNa, 1,49 % JNa) wirkt Fluornatrium besonders stark erregend (es treten spontane Muskelzuckungen ein, die ca. 20 Minuten dauern) sowie erregbarkeitssteigernd; andererseits vernichtet es die Erregbarkeit weitaus am raschesten (Fluornatrium, sowie die meisten, von GRÜTZNER untersuchten, Erregbarkeitsteigernden Substanzen, bewirken eine, an die Öffnungsinduktionszuckung sich anschließende, tonische Kontraktion des Muskels, ähnlich der Veratrinwirkung; der absteigende Schenkel der Muskelkurve ist stark verlängert, bezw. zeigt eine zweite sekundäre Erhebung, eine sogen. „Nase"). — Von den übrigen Haloidsalzen steigert das Jodnatrium mit seinem hohen Molekulargewicht die Erregbarkeit am meisten, Chlornatrium mit dem niedrigsten Molekulargewicht am wenigsten; Bromnatrium steht in der Mitte. Die Erregbarkeit wird am raschesten vernichtet durch Jodnatrium, dann folgt Bromnatrium und diesem sehr nahestehend Chlornatrium. (Dasselbe Verhalten hat sich bei der Wirkung auf motorische wie sensible Nerven wie Flimmerepithelien gezeigt).

Alkalimetalle. Von Chlorkalium, Chlorrubidium, Chlorcäsium ($^1/_{50}$ g Mol. : 1 Liter) wirkt am stärksten Erregbarkeit-steigernd Chlorcäsium (Mol.-Gew. 168,3), dann folgt Chlorrubidium (Mol.-Gew. 120,3) schließlich Chlorkalium (Mol.-Gew. 74,4). Die Erregbarkeit wird am stärksten geschädigt durch das Alkalimetall mit dem niedrigsten Molekulargewicht, KCl, weniger durch RbCl, noch weniger durch CsCl. (Dieselbe

Reihenfolge zeigte sich bei motorischen und sensiblen Nerven, die umgekehrte bei Flimmerepithelien).

Chlorkalium, Chlorammonium, Chlornatrium, Chlorlithium wirken in absteigender Reihe Erregbarkeit-schädigend.

Unter den Erdalkalimetallen ($^1/_{20}$ g Mol.: 1 Liter) wirkt am stärksten Erregbarkeit-steigernd Chorbaryum mit dem höchsten Molekulargewicht (207,6), es folgen Chlorstrontium (Mol.-Gew. 158,3), schließlich Chlorcalcium (Mol.-Gew. 110,6). Erregbarkeit-schädigend wirkt am stärksten $CaCl_2$ mit dem niedrigsten Molekulargewicht, am schwächsten $BaCl_2$; $SrCl_2$ steht in der Mitte.

Von den Laugen ($^1/_{160}$ normal) schädigt am meisten (nach kurz dauernder Erregung) Ammoniak; ihm folgt Kalilauge und dieser die viel weniger schädliche Natronlauge.

Die anorganischen Säuren ($^1/_{200}$ normal bezw. äquivalent) ordnen sich in ihrer schädigenden Wirkung nach der Avidität: Salzsäure und Salpetersäure etwa gleich, dann Schwefelsäure, viel später Phosphorsäure.

Von den organischen Säuren ($^1/_{200}$ normal) schädigt Essigsäure weniger als Propionsäure, diese weniger als Buttersäure: es nimmt also die Schädigung mit steigendem C-Gehalt zu (während die Avidität abnimmt). Ameisensäure tritt aus der Reihe heraus, indem sie stärker schädigt als Essigsäure. Trichloressigsäure (Avidität = 80; s. oben) schädigt mehr als Dichloressigsäure (Avidität = 33), diese mehr als Monochloressigsäure (Avidität = 7); am wenigsten schädigt Essigsäure (Avidität = 1,32).

## 8. Ionenwirkungen.

Als reine Salzwirkungen bezeichnen wir Vorgänge, die durch das physikalisch-chemische Verhalten der Salze: ihr „Wasseranziehungsvermögen“ (i. e. osmotischen Druck), ihre Diffusionsgeschwindigkeit u. s. w. bedingt sind, die daher allein von der Zahl der, in der Lösung vorhandenen, Molekel und Teilmolekel abhängig sind. In diesem Sinne gehören die von Grützner geschilderten Veränderungen physiologischer Funktionen durch Salze nicht mehr zu den reinen Salzwirkungen. Während wir an indifferenten Zellen (Pflanzenzellen, roten Blutkörperchen) ClNa, BrNa, JNa, ClK, BrK, JK die gleiche Wirkung entfalten sehen, wenn wir sie in isotonischen (äquimolekularen) Lösungen einwirken lassen, konstatieren wir an physiologisch differenzierten Gebilden (motorischen und sensiblen Nerven, Muskeln, Flimmerzellen u. s. w.) ganz verschiedenartige Wirkungen: das Jodnatrium wirkt in äquimolekularer Lösung stärker schädigend als das Bromnatrium und Chlornatrium; Kalisalze wirken auf Muskeln weit giftiger als Natronsalze, während für Flimmerzellen in der Wirkungsintensität die Reihenfolge NaCl, KCl, $NH_4Cl$ besteht. Diese Wirkungen von Neutralsalzen auf physiologische Apparate haben ihre Analogien auch in rein chemischen bezw. physikalisch-chemischen Wirkungen. Nach Posternak werden Eiweißkörper aus ganz schwach sauren Lösungen durch NaCl in einer Konzentration von 0,325 g Mol : 1 Liter gefällt, leichter durch NaBr, noch leichter durch $NaNO_3$, am leichtesten durch NaJ. In schwach alkalischen Lösungen wirken die Salze gerade umgekehrt, NaJ am schwächsten, dann mit zunehmender Intensität $NaNO_3$, NaBr, NaCl. In saurer Lösung wird die

Eiweißfällung durch NaCl mehr begünstigt als durch KCl, durch dieses mehr als durch $NH_4Cl$; in alkalischer Lösung wirkt umgekehrt $NH_4Cl > KCl > NaCl$. — Der Erstarrungs- bezw. Schmelzpunkt kolloidaler Lösungen (Gelatinelösung) wird durch Zusatz von Halogenalkalien heraufgesetzt, und zwar am stärksten durch KJ und $NH_4J$, am schwächsten durch NaCl. Die Reihenfolge ist nach den Säuren (aufsteigend): ClNa, $NO_3Na$, BrNa, JNa; nach den Basen: NaCl, KCl, $NH_4Cl$. Sulfat, Citrat, Tartrat setzen dagegen den Erstarrungs- und Schmelzpunkt herab. Hier sei daran erinnert, daß nach HOFMEISTER die Quellung von Gelatinescheiben durch Alkalichlorid begünstigt wird, noch mehr durch Bromid und Nitrat, während Sulfat, Citrat und Tartrat entquellend wirken. — Die Inversion des Rohrzuckers wird durch Zusatz von Chloriden beschleunigt, durch Bromide und Nitrate noch mehr; Sulfate schließen die Reihe am anderen Ende, indem sie negativ beschleunigen, i. e. verlangsamen *).

An den aufgeführten Vorgängen ist schwer zu entscheiden, was „Salzwirkung", was „Jonenwirkung" ist. Bei den GRÜTZNERschen Versuchen haben wir es sicher nur zum kleineren Teile mit Salzwirkungen zu tun (wenn auch GRÜTZNER die Wirkung des JNa, BrNa und ClNa mit dem Wasseranziehungsvermögen dieser Salze in konzentrierteren Lösungen in Verbindung bringen will), sondern es liegen im wesentlichen Ionenwirkungen vor. In dem Folgenden werden wir uns des weiteren mit Ionenwirkungen beschäftigen.

Bei der Ionenwirkung haben wir zweierlei zu unterscheiden: 1. Bei gleichem Ion ist die Intensität der Wirkung parallel der in einer bestimmten Menge Lösungsmittel enthaltenen Zahl wirksamer Ionen, — 2. bei verschiedenen Ionen ist die Wirkungsweise nach den Ionen verschieden, entsprechend der verschiedenen chemischen Affinität der Ionen, insbesondere den Bestandteilen des Protoplasmas gegenüber.

Im „Allgemeinen Teile" wurde hervorgehoben, daß die chemischen Reaktionen von Elektrolyten im allgemeinen Ionenwirkungen sind: $AgNO_3$ ist eine Reagens auf das Ion Cl, es fällt dieses aus KCl, NaCl, $NH_4Cl$ u. s. w. als AgCl aus, — dagegen nicht aus $NaClO_3$, das das Ion $ClO_3$ enthält. Entsprechend sind auch die pharmakodynamischen Wirkungen Ionenwirkungen: in $Fe_2Cl_6$, $FeSO_4$, $FeCO_3$ wirkt das Ion Fe; in HCN, KCN, NaCN das Ion CN; dagegen besitzt das $K_4Fe(CN)_6$ weder Eisen- noch Cyan-Wirkung, weil es weder das Ion Fe noch CN, sondern die Ionen K und $Fe(CN)_6$ enthält.

a) Untersuchungen von DRESER. Der erste, der exakte Untersuchungen über die pharmakodynamischen Wirkungen von Jonen anstellte, war DRESER[45]. Bekanntlich üben alle Quecksilbersalze die gleiche Giftwirkung auf den Organismus aus; es ist für die Grundwirkung des Hg im allgemeinen gleichgültig, ob es mit HCl, $HNO_3$ u. s. w. verbunden ist: die spezifische Wirkung der Quecksilbersalze kommt dem, allen Salzen gemeinsamen, Ion Hg zu. Ist nun für die Stärke der Wirkung die Anzahl der Hg-Ionen in der gleichen Menge Lösungsmittel maßgebend, so wird von zwei Lösungen, die dieselben Gewichtsmengen Quecksilber gelöst enthalten, diejenige am giftigsten sein, die am stärksten dissoziiert ist. Daß dem tatsächlich so ist, ist durch DRESER an einer

---

*) Vergl. HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, p. 145 f, 164 ff.

Elementarwirkung des Hg, an der Schädigung von Hefezellen durch Quecksilbersalze, nachgewiesen worden. Dreser brachte Hefezellen in Lösungen von Rhodanquecksilber einerseits, Kaliumquecksilberthiosulfat andererseits, welche einen gleichen Betrag an Quecksilber gelöst enthielten, und fand, daß, während die Lösung des Rhodansalzes, welche eine, 0,1 % $HgCl_2$ entsprechende, Menge Quecksilber enthielt, die Gährwirkung der Hefezellen verhinderte, dies nicht der Fall war, wenn das Rhodansalz durch eine äquivalente (ja selbst größere) Menge des Thiosulfats ersetzt wurde. Das sonst so giftige Quecksilber war also in der Form seines unterschwefligsauren Kaliumdoppelsalzes ungiftig für die Hefezellen. Dies hat folgende Ursache: Wird das Kaliumquecksilberthiosulfat (durch Eintragen von gelbem Quecksilberoxyd, HgO, in Kaliumthiosulfatlösung, $K_2S_2O_3$, dargestellt) in Wasser gelöst, so zerfällt es in die Ionen

$$Hg\langle{S-SO_3 \atop S-SO_3} \text{ und } K, K$$

Es sind in der Lösung also keine Hg-Ionen vorhanden, sondern K-Ionen und $Hg\langle{S-SO_3 \atop S-SO_3}$-Ionen, und die Giftwirkung, welche den Hg-Ionen zukommt, spielt hier keine Rolle. Das Kaliumquecksilberthiosulfat ist ein komplexes Salz, das man als das Kalisalz einer quecksilberunterschwefligen Säure auffassen kann*). — Beachtenswert ist ferner die verschiedenartige Wirkung dieses Salzes den Warmblütern und den Kaltblütern gegenüber. Während das Kaliumquecksilberthiosulfat auf Fische und Frösche erst nach sehr langer Zeit eine Wirkung zeigt, ist die Wirkung auf Kaninchen eine gleich starke wie diejenige einer (in bezug auf das vorhandene Quecksilber) gleichkonzentrierten Sublimatlösung. Offenbar zersetzt sich das $Hg\langle{S-SO_3 \atop S-SO_3}$-Ion im Körper des Warmblüters schnell unter Bildung von Quecksilberionen, welche dann ihre Giftwirkung geltend machen können.

b. Untersuchungen von Paul und Krönig. Paul und Krönig [46]) untersuchten die keimtötende Wirkung von Lösungen von Salzen, Basen, Säuren etc. Sie stellten ihre Versuche an Staphylococcus pyogenes aureus und an Sporen von Bacillus anthracis nach der in Kap. II zu schildernden „Granatmethode" an. Paul und| Krönig untersuchten zunächst, welche Rolle bei der Wirkung von Metallsalzen den Ionen zukommt. Zu diesem Zwecke wurden Verbindungen von Quecksilber, die in wässeriger Lösung in verschiedenem Grade dissoziiert sind, nebeneinander geprüft.

Die Qecksilbersalze ordnen sich nach ihrem Dissoziationsgrad in folgender Reihenfolge an:

Quecksilberchlorid $HgCl_2$
Quecksilberbromid $HgBr_2$
Quecksilberrhodanid $Hg(CNS)_2$
Quecksilberjodid $HgJ_2$
Quecksilbercyanid $Hg(CN)_2$

Das Quecksilbercyanid ist außerordentlich wenig dissoziiert.

*) Vergl. Cohen: Vorträge über physikalische Chemie, Leipzig 1901, p. 175.

In den nachstehenden Tabellen ist angegeben, wie viel Kolonien bei den Desinfektionsversuchen gewachsen sind*).

Milzbrandsporen

| Lösung | 20 Min. | 85 Min. |
|---|---|---|
| $HgCl_2$ 1 g Mol in 64 Liter gelöst . . . | 7 Kolonien | 0 Kolonien |
| $HgBr_2$ 1 g „ „ 64 „ „ . . . | 34 „ | 0 „ |
| $Hg(CN)_2$ 1 g „ „ 16 „ „ . . . | ∞ „ | 33 „ |

Staphylokokken

| Lösung | 3 Min. |
|---|---|
| $HgCl_2$ 1 g Mol in 64 Liter gelöst . . . | 0 Kolonien |
| $Hg(CN)_2$ 1 „ „ 16 „ „ . . . | 6700 „ |

Es wirkt also das wenig dissoziierende $Hg(CN)_2$ außerordentlich viel schwächer als die stark dissoziierenden $HgBr_2$ und $HgCl_2$.

In der nachstehenden Tabelle sind die Doppelverbindungen, die entstehen, wenn man 1 Mol. $HgCl_2$ mit 4 Molekeln des betreffenden Kaliumsalzes versetzt, aufgeführt, und zwar wiederum nach ihrem Dissoziationsgrad in absteigender Reihenfolge.

Milzbrandsporen

| Lösung | 90 Min. |
|---|---|
| $HgCl_2$ + 4 KCl 1 g Mol : 16 Liter . | 0 Kolonien |
| „ + 4 KBr 1 g „ 16 „ . | 0 „ |
| „ + 4 KSCN 1 g „ 16 „ . | 173 „ |
| „ + 4 KJ 1 g „ 16 „ . | 431 „ |
| „ + 4 KCN 1 g „ 16 „ . | 795 „ |

Die folgenden Tabellen enthalten Silbersalze von abnehmendem Dissoziationsgrad.

Milzbrandsporen

| Lösung | | 8 Std. 45 Min. | 14 Std. 30 Min. |
|---|---|---|---|
| $AgNO_3$ | 1 g Mol : 4 Liter . | 0 Kol. | 0 Kol. |
| $AgClO_4$ | 1 g „ 4 „ . | 0 „ | 0 „ |
| $AgClO_3$ | 1 g „ 4 „ . | 0 „ | 0 „ |
| $C_6H_5SO_2 \cdot OAg$ | 1 g „ 4 „ . | 0 „ | 0 „ |
| $C_6H_4(OH) \cdot SO_2 \cdot OAg$ | 1 g „ 4 „ . | 0 „ | 0 „ |
| $Ag_2SiFl_6$ | 1 g „ 8 „ . | 0 „ | 0 „ |
| $AgNO_3 + 1{,}5\ Na_2S_2O_3$ | 1 g „ 4 „ . | 3627 „ | 1341 „ |
| $AgNO_3 + 2\ KCN$ | 1 g „ 4 „ . | 3637 „ | 1352 „ |
| Argentamin: Silbergehalt | 1 g Mol : 4 Liter . | 4200 „ | 1600 „ |

Staphylokokken

| Lösung | | 3 Min. |
|---|---|---|
| $AgNO_3$ | 1 g Mol : 200 Liter . . | 0 Kol. |
| $CH_3COOAg$ | 1 g „ 200 „ . . | 0 „ |
| $AgNO_3 + 2KCN$ | 1 g „ 8 „ . . | 6357 „ |

*) Vergl. Kap. II.

Auch bei den Goldsalzen ist das nicht dissoziierende Cyanid so gut wie unwirksam.

Milzbrandsporen

| Lösung | 60 Min. | 33 St. |
|---|---|---|
| $HAuCl_4$ 1 g Mol : 10 Liter . . | 5 Kol. | 0 Kol. |
| $NaAuCl_4$ 1 g „ : 10 „ . . | 150 „ | 0 „ |
| $HAuCl_4 + 5KCN$ 1 g „ : 10 „ . . | ∞ „ | 3400 „ |

Lösungen von $HgCl_2$ und $AgNO_3$ in absolutem Alkohol, wie in Äther, d. h. in Lösungsmitteln, in denen die betreffenden Körper nur sehr wenig dissoziiert sind, waren auch bei tagelanger Einwirkung ohne jeden Einfluß auf Milzbrandsporen.

Man kann die Konzentration von Metallionen in Lösungen, i. e. die Dissoziation von Metallsalzlösungen, dadurch zurückdrängen, daß man der betreffenden Lösung das gleiche Anion in Gestalt eines gut dissoziierenden Alkalisalzes zufügt. Je mehr man von dem Salz hinzufügt, desto stärker wird die Dissoziation zurückgedrängt.

Milzbrandsporen

| Lösung | 6 Min. |
|---|---|
| $HgCl_2$ 1 g Mol : 16 Kolonien | 8 Kolonien |
| $HgCl_2$ + 1 NaCl 1 g „ : 16 „ | 32 „ |
| „ + 2 NaCl 1 g „ : 16 „ | 124 „ |
| „ + 3 NaCl 1 g „ : 16 „ | 282 „ |
| „ + 4 NaCl 1 g „ : 16 „ | 382 „ |
| „ + 4,6 NaCl 1 g „ : 16 „ | 410 „ |
| „ + 6 NaCl 1 g „ : 16 „ | 803 „ |
| „ + 10 NaCl 1 g „ : 16 „ | 1087 „ |

Setzt man anstatt NaCl andere Salze zu, so haben gleich gut dissoziierende Salze ungefähr dieselbe Wirkung, während weniger dissoziierende Salze entsprechend schwächer einwirken.

Die weiteren systematischen Untersuchungen Pauls und Krönigs über die Wirkung von Metallsalzen, Säuren, Basen, Halogenen, Oxydationsmitteln, organischen Verbindungen, werden in Kapitel II bei Aufführung der Antiseptica besprochen werden.

Paul weist später[47]) darauf hin, daß man bei der Vergleichung der Wirkung von Metallsalzlösungen mit ihrem Dissoziationsgrade stets die keimtötende, nicht die wachstumshemmende Wirkung, in Betracht ziehen müsse. Die Keimtötung ist der Effekt des Zusammenwirkens zweier Faktoren: der Ionenkonzentration und der Dauer der Einwirkung. Bei der entwickelungshemmenden Wirkung wirken die zugesetzten Stoffe gewissermaßen unbegrenzt lange ein; es können dann auch schwach dissoziierende Stoffe ihre Giftwirkung entfalten. Daher verschwinden bei der Prüfung auf Wachstumshemmung die Unterschiede in der Wirkungsintensität zwischen $HgCl_2$ und $Hg(CN)_2$ (auf gleiche Hg-Mengen bezogen), die bei der keimtötenden Wirkung so außerordentliche sind.

c) Versuche von Kahlenberg und True, Heald und anderen an Pflanzenkeimlingen und ähnlichem. Kahlenberg und True[48]) und Heald[49]) haben im Jahre 1896 die Giftwirkung verschiedener Salze,

Basen und Säuren auf den Pflanzenorganismus studiert, und dieselbe vom Standpunkt der elektrolytischen Dissoziationstheorie zu erklären versucht.

Zu diesem Zwecke wurden 2—4 cm lange Keimlinge von Lupinus albus, Pisum sativum, Zea Mays, Cucurbita Pepo in die betreffenden Lösungen gebracht, und die Konzentrationen der letzteren bestimmt, bei welchen die Pflänzchen abzusterben begannen, bezw. diejenigen, bei denen sie sich gerade noch weiter zu entwickeln vermochten.

So wurden z. B. bei den Versuchen mit ClH, BrH, $NO_3H$, $SO_4H_2$ gefunden, daß die Giftwirkung dieser Säuren bei isohydrischen Lösungen, d. h. bei Lösungen, die in bezug auf H-Ionen gleich konzentriert waren, dieselbe war: befand sich in 3200 Litern der Lösung 1 Grammäquivalent Säure, so gingen die Pflanzen darin zu Grunde, während dieselben in Lösungen, welche 1 Grammäquivalent pro 6400 Liter enthielten, am Leben blieben.

Es gelangten noch eine große Anzahl weiterer Säuren, Salze etc. zur Untersuchung, deren Giftwirkung mehr oder weniger mit dem Dissoziationsgrad übereinstimmt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Kahlenberg und True sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

| Verbindung | Abtötende Konzentration | Nicht schädigende Konzentration |
|---|---|---|
| Blausäure | 1 g Mol: 6400 Liter | 1 g Mol: 12 800 Liter |
| Phosphorsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Chromsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Borsäure | 1 „ „ 25 „ | 1 „ „ 50 „ |
| Mannit | ——— | 1 „ „ 12,5 „ |
| Boromannitsäure | 1 „ „ 50 „ | 1 „ „ 100 „ |
| Borsäure + Rohrzucker | ——— | 1 „ „ 25 „ |
| Ameisensäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Essigsäure | ——— | 1 „ „ 1 600(?) „ |
| Propionsäure | 1 „ „ 1600 „ | 1 „ „ 3 200 „ |
| Buttersäure | 1 „ „ 1600 „ | 1 „ „ 3 200 „ |
| Baldriansäure | 1 „ „ 1600 „ | 1 „ „ 3 200 „ |
| Glykolsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Milchsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Monochloressigsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Dichloressigsäure | 1 „ „ 6400(?) „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Trichloressigsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Monobromessigsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Amidopropionsäure | ——— | 1 „ „ 400 „ |
| Oxalsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| prim. Kaliumoxalat | 1 „ „ 3200(?) „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Malonsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Bernsteinsäure | 1 „ „ 3200(?) „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Fumarsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Maleinsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Äpfelsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Asparaginsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Weinsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Citronensäure | 1 „ „ 4800 „ | 1 „ „ 9 600 „ |
| Benzoesäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Hippursäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Zimmtsäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| Salicylsäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| m. Oxybenzoesäure | 1 „ „ 1600 „ | 1 „ „ 3 200 „ |
| p. Oxybenzoesäure | 1 „ „ 1600(?) „ | 1 „ „ 3 200 „ |
| Protokatechusäure | 1 „ „ 3200(?) „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Gallussäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| o. Nitrobenzoesäure | 1 „ „ 3200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| m. Nitrobenzoesäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| p. Nitrobenzoesäure | 1 „ „ 6400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |

Von Basen kam nur die Kalilauge zur Untersuchung: unschädlich war 1 g Mol. : 400 Litern.

Interessant sind die Versuche mit Kupfersalzen:

| Verbindung | Abtötende Konzentration | Nicht schädigende Konzentration |
|---|---|---|
| $CuSO_4$ . . . . . . . . . . . | 1 g Mol : 25 600 Liter | 1 g Mol : 51 200 Liter |
| $CuCl_2$ . . . . . . . . . . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 51 100 „ |
| $Cu(C_2H_3O_2)_2$ . . . . . . . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 51 200 „ |
| $1 CuSO_4 + 1 C_{12}H_{22}O_{11} + 3 KOH$ . . | — | 1 „ „ 400 „ |
| $1 CuSO_4 + 1 C_{12}H_{22}O_{11} + 1 Ca(OH_2)$ . | — | 1 „ „ 700 „ |

Die stark dissoziierten Kupfersalze wirken demnach schon in sehr großen Verdünnungen tötlich, während solche Verbindungen, in welchen das Kupfer Bestandteil eines Komplexes ist, noch in relativ hohen Konzentrationen ohne schädlichen Einfluß sind.

Ähnliches wurde an den Silbersalzen beobachtet. Die stark dissoziierenden Silbersalze scheinen unter allen untersuchten Verbindungen die größte Giftwirkung zu entfalten.

| Verbindung | Tötende Konzentration | Nicht tötende Konzentration |
|---|---|---|
| $AgNO_3$ . . . . . . . . | 1 g Mol : 204 000 Liter | 1 g Mol : 819 200 Liter |
| $Ag_2SO_4$ . . . . . . . . | 1 „ „ 819 200 „ (?) | 1 „ „ 1 638 400 „ |
| $AgNO_3 + 3 KCN$ . . . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 25 600 „ |
| Ferrosulfat ($FeSO_4$) . . . | 1 g Mol : 25 600 Ltr. (?) | 1 g Mol : 51 200 Liter |
| Nickelsulfat ($NiSO_4$) . . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 51 200 „ |
| Nickelnitrat ($Ni(NO_3)_2$) . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 51 200 „ (?) |
| Kobaltsulfat ($CoSO_4$) . . . | 1 „ „ 25 600 „ (?) | 1 „ „ 51 200 „ (?) |
| Kobaltnitrat ($Co(NO_3)_2$) . . | 1 „ „ 25 600 „ (?) | 1 „ „ 51 200 „ (?) |
| Kadmiumnitrat ($Cd(NO_3)_2$) . | 1 „ „ 102 400 „ | 1 „ „ 204 800 „ |
| Cyankalium (KCN) . . . | — | 1 „ „ 6 400 „ |
| Ferrocyankalium ($K_4FeCy_6$) . | 1 „ „ 100 „ | 1 „ „ 200 „ (?) |
| Ferricyankalium ($K_3FeCy_6$) . | — | 1 „ „ 200 „ |
| Merkurichlorid ($HgCl_2$) . . | — | 1 „ „ 12 800 „ |
| $HgCl_2$ + Dextrin + KOH . . | 1 „ „ 3 200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| Mercuricyanid ($HgCy_2$) . . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 102 400 „ |

Heald gibt die Resultate seiner Untersuchungen in umstehender Tabelle, in welcher die Konzentrationen angegeben sind, welche die Keimpflanzen, ohne abzusterben, gerade noch vertragen.

(Siehe Tabelle pag. 107).

Von amerikanischen Forschern ist noch eine weitere Reihe von Untersuchungen über Giftwirkungen von Säuren und Salzen an Pflanzen angestellt worden *).

True[50]) hat in Untersuchungen über die toxische Wirkung einer Reihe von Säuren und ihrer Natriumsalze auf Lupinus albus die maximalen Konzentrationen von 20 Säuren und deren Natriumsalzen bestimmt, bei denen die Hauptwurzeln von Lupinus albus 24 Stunden lang leben konnten. Äquivalente Mengen der folgenden, fast vollständig dissoziierten, Säuren waren gleich toxisch: HCl, HBr, HJ, $HNO_3$, $^1/_2 H_2SO_4$, $KHSO_4$, $oC_6H_4(OH)COOH$ und $oC_6H_4(NO_2)COOH$; die Grenzkonzentration betrug 1 Gramm-Äquivalent: 6400 Liter. Die Wirkung rührt also nur von den Wasserstoffionen her. Die teil-

*) Nach den Referaten von Noyes in Zeitschrift für physikalische Chemie, Bd. 36, p. 615 f.

| Verbindung | Pisum sativum | Zea Mays | Lupinus albus (nach KAHLENBERG u. TRUE) |
|---|---|---|---|
| HCl . . . | 1 g Mol : 12 800 Liter | 1 g Mol : 3 200 Liter | 1 g Mol : 6 400 Liter |
| $H_2SO_4$ . . . | 1 „ „ 12 800 „ | 1 „ „ 3 000 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| $HNO_3$ . . . | 1 „ „ 12 800 „ | 1 „ „ 3 200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| HBr . . . | 1 „ „ 12 800 „ | 1 „ „ 3 200 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| $C_2H_4O_2$ . . | 1 „ „ 3 200 „ | 1 „ „ 400 „ | 1 „ „ 1 600 „ |
| $CuCl_2$ . . . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 102 400 „ | 1 „ „ 25 600 „ |
| $CuSO_4$ . . . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 102 400 „ | 1 „ „ 25 600 „ |
| $Cu(C_2H_3O_2)_2$ . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 102 400 „ | 1 „ „ 25 600 „ |
| $NiSO_4$ . . . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 25 600 „ |
| $Ni(NO_3)_2$ . . | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 51 200 „ | — |
| $CoSO_4$ . . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 6 400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| $Co(NO_3)_2$ . . | 1 „ „ 25 600 „ | 1 „ „ 6 400 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| $AgNO_3$ . . | 1 „ „ 204 800 „ | 1 „ „ 204 800 „ | 1 „ „ 204 800 „ |
| $Ag_2SO_4$ . . | 1 „ „ 204 800 „ | 1 „ „ 204 800 „ | 1 „ „ 204 800 „ |
| $HgCl_2$ . . . | 1 „ „ 204 800 „ | 1 „ „ 51 200 „ | 1 „ „ 12 800 „ |
| KCN . . . | 1 „ „ 1 280 „ | 1 „ „ 6 400 „ | 1 „ „ 6 400 „ |
| $K_4FeCy_6$ . . | 1 „ „ 200 „ | 1 „ „ 200 „ | 1 „ „ 200 „ |
| $K_3FeCy_6$ . . | 1 „ „ 200 „ | 1 „ „ 200 „ | 1 „ „ 200 „ |

weise dissoziierten Säuren: *Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Benzoesäure, m Oxybenzoesäure, p Oxybenzoesäure, Protokatechusäure, Gallussäure, Zimtsäure, Hippursäure* üben eine viel stärkere Giftwirkung aus, als der Konzentration ihrer H-Ionen entsprechen würde. Es wohnt also auch den *undissoziierten Molekeln* Giftwirkung inne.

KAHLENBERG und AUSTIN[51]) untersuchten die toxische Wirkung *saurer Natriumsalze der Oxal-, Wein-, Äpfel-, Bernstein- und Citronensäure* auf Keimlinge von *Lupinus albus*. Die Giftwirkung wächst zugleich mit dem Grade der Dissoziation, ist aber weit von einer Proportionalität zu der Konzentration der Wasserstoffionen entfernt, was sich besonders deutlich aus einem Vergleiche mit der Wirkung der Salzsäure ergibt.

CLARK[52]) vergleicht *elektrolytische Dissoziation und toxische Wirkung*, indem er die minimale Konzentration einer Anzahl chemischer Substanzen bestimmt, welche genügt, um die Entwickeluug von fünf verschiedenen *Schimmelpilzarten* gänzlich zu verhindern. Für jede Substanz wird die Anzahl der Grammolekel bestimmt, welche nötig ist, um eine gleiche Wirkung auszuüben, wie ein Grammolekel $HgCl_2$ in 7300 Litern gelöst. *Silbernitrat, Kaliumchromat* und *Kaliumbichromat* erwiesen sich annähernd gleich giftig wie *Sublimat*. Für HCl und $H_2SO_4$ betrug die erforderliche Anzahl von Grammolekeln 821 resp. 732. KCl, KBr, KJ, $KNO_3$, $K_2SO_4$ und das *Mono-, Di- und Trichloracetat* hatten nur eine geringe toxische Wirkung, die $^1/_{11}$ bis $^1/_{32}$ von der der *Salzsäure* ausmachte. *Essigsäure* und die *Chloressigsäuren* üben eine viel stärkere toxische Wirkung aus als die Salzsäure: die Wirkung geht also nicht nur der Konzentration der H-Ionen parallel. Es müssen die Chloressigsäuren und ihre Salze auch als *Molekel* toxische Wirkung ausüben (s. oben).

STEVENS[53]) untersuchte die Wirkung wässeriger Lösungen von Salzen auf die *Keimung von Pilzsporen*. Die Konzentrationen verschiedener Lösungen wurden bestimmt, welche gerade genügten, um die Entwickelung der Pilzsporen zu verhindern. Die folgenden Substanzen hatten gar keine toxische Wirkung in Konzentrationen von 1 g Mol. : 1 Liter: die *Chloride von Natrium, Ammonium*, Mag-

nesium, Baryum; Natriumacetat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Kaliumpermanganat. Salzsäure, Schwefelsäure, Kalilauge, Natronlauge, Cyankalium verhinderten die Keimung in Lösungen von $^1/_{100}$—$^1/_{40}$ g Mol. : 1 Liter. Bedeutend giftiger erwiesen sich Kaliumbichromat und die Salze von Kupfer und Quecksilber. Die Giftigkeit von HCl und $H_2SO_4$, sowie von $CuCl_2$, $Cu(NO_3)_2$, $CuSO_4$, $Cu(C_2H_3O_2)_2$ entsprach ihrem Gehalte an giftigen (H- bezw. Cu)-Ionen.

d) Untersuchungen von Löb. Außerordentlich wichtig und interessant sind die Untersuchungen Löbs über die Ionenwirkungen der Salze auf verschiedene physiologische Apparate und Funktionen.

Löb hatte die Beobachtung gemacht, daß Froschmuskeln (die ungefähr den osmotischen Druck einer 0,7 % NaCl-Lösung besitzen) bei Zusatz einer Spur einer Säure oder Base durch Wasseraufnahme beträchtlich an Gewicht zunehmen (während in 0,7 %iger NaCl-Lösung das Gewicht konstant bleibt). Löb maß nun die Gewichtszunahme des Musculus gastrocnemius vom Frosch (in Prozenten des Eigengewichtes) bei einstündigem Aufenthalt in verdünnten Säuren und Basen[54, 55]).

Der M. gastrocnemius wurde unverletzt herauspräpariert, rasch zwischen zwei Blättern Filtrierpapier an der Oberfläche abgetrocknet, von der Sehne befreit, zwischen zwei Uhrschälchen gewogen und dann in $^1/_{100}$ normale' Lösung von HCl in 0,7 proz. NaCl-Lösung bezw. in äquivalente Lösungen anderer Säuren ($^1/_2$ Mol. $H_2SO_4$ : 100 L.) etc. oder in entsprechende Lösungen von Basen gebracht. Nach einer Stunde wurde der Muskel herausgenommen, zwischen Fließpapier sorgfältig an der Oberfläche getrocknet und wieder gewogen. Die Methode ist nach Löb bis auf 5 mg genau.

Verdünnung 1 g Äquivalent : 100 Liter 0,7 % NaCl-Lösung.

| Verbindung | Gewichtszunahme |
|---|---|
| $HNO_3$ | 9 % |
| HCl | 9 „ |
| $H_2SO_4$ (1 Äq. $= \frac{1}{2}$ Mol) | 8,6 „ |
| $KHSO_4$ | 7,9 „ |
| $NaHSO_4$ | 8,2 „ |

Die benutzten Lösungen sind als vollständig dissoziiert zu betrachten. Sie enthalten sämtlich die gleiche Anzahl H-Ionen; die Gewichtszunahme ist annähernd die gleiche. Es ergibt sich somit, daß die Volumvermehrung des Muskels durch anorganische Säuren die gleiche ist, wenn in derselben Menge Lösungsmittel die gleiche Anzahl Wasserstoffionen enthalten sind.

Bei den organischen Säuren liegen die Verhältnisse anders.

(Siehe Tabelle p. 109).

Vergleichen wir die Wirkung der organischen Säuren mit ihrem Dissoziationsgrad, so fällt auf, daß Muskelwirkung und Anzahl der freien H-Ionen durchaus nicht parallel gehen. So veranlaßt Milchsäure, mit nur 0,11 % ihrer Molekel im Ionenzustand, eine ebenso starke Wasseraufnahme des Muskels wie Trichloressigsäure und Oxalsäure, bei denen fast alle Molekel dissoziiert sind. Ebenso stark wirkt ferner

Verdünnung 1 g Mol. : 110 Liter 0,7 % NaCl.

| Verbindung | Gewichtszunahme | Dissoziationsgrad a (vergl. S. 17) = |
|---|---|---|
| Ameisensäure | 5,0% | 0,14 |
| Essigsäure | 3,9 „ | 0,04 |
| Trichloressigsäure | 7,1 „ | 0,94 |
| Milchsäure | 7,2 „ | 0,11 |
| Valeriansäure | 5,0 „ | 0,04 |
| Mandelsäure | 7,2 „ | 0,19 |
| 1/2 Oxalsäure | 6,9 „ | 0,87 |
| 1/2 Bernsteinsäure | 5,6 „ | 0,08 |
| 1/2 Äpfelsäure | 5,1 „ | 0,18 |
| 1/2 Rechtsweinsäure | 6,3 „ | 0,27 |
| 1/2 Traubensäure | 6,2 „ | 0,27 |
| $HNO_3$ 1 g Mol : 110 Liter | 8,9% | 0,96 |

Mandelsäure, obwohl nur 19 % ihrer Molekel dissoziiert sind. Bei den organischen Säuren macht sich also auch der Einfluß des Anions bezw. des nicht dissoziierten Moleküls geltend.

Versuche mit Basen. Verdünnte Lösungen von Laugen bewirken ebenso wie die von Säuren Gewichtszunahme des M. gastrocnemius.

| Verbindung | Gewichtszunahme bei | | |
|---|---|---|---|
| | 1 g Mol : 200 | 1 g Mol : 100 | 1 g Mol : 50 |
| KOH | 6,5% | 15,6% | 23,5% |
| NaOH | 8,5 „ | 15,8 „ | 27,1 „ |
| LiOH | 8,2 „ | 15,5 „ | 25,5 „ |
| $^1/_2Ba(OH)_2$ | 1 „ | 18,1 „ | 27,2 „ |
| $^1/_2Sr(OH)_2$ | — | 15,4 „ | 25,8 „ |

Die Versuche ergeben, daß die untersuchten Basen den gleichen Einfluß auf die Wasseraufnahme des Muskels haben, wenn sie in solchen Konzentrationen angewendet werden, daß die gleiche Anzahl von Hydroxylionen im gleichen Volumen der Lösung enthalten ist. Ferner zeigt sich, daß die OH-Ionen einen ungefähr doppelt so starken Einfluß auf die Wasseraufnahme haben, als die H-Ionen.

Zur Erklärung der beobachteten Wasseraufnahme des Muskels unter der Einwirkung von Wasserstoff- bezw. Hydroxylionen macht Löb die Annahme, daß die H- bezw. OH-Ionen, welche in den Muskel eindringen, eine Spaltung der vorhandenen Eiweißstoffe hervorrufen. Da infolgedessen aus größeren Molekeln mehrere kleine entstehen, nimmt der osmotische Druck im Muskelinneren zu; der umgebenden Lösung wird Wasser entzogen, das in den Muskel eindringt und Volums- bezw. Gewichtszunahme verursacht.

Löb hat dann weiter die Giftigkeit von Säuren, Laugen und Salzen für den Froschmuskel untersucht[54]). Zusatz von 10—15 ccm von $^1/_{10}$ normaler HCl, $HNO_3$ und $^1/_2$ $H_2SO_4$-Lösung zu 100 cmm 0,7 % NaCl-Lösung waren ausreichend, um die faradische Erregbarkeit des Froschgastrocnemius in 1 Stunde aufzuheben. Die Hydroxylionen wirken weit schwächer. Bei Zusatz von 20 ccm $^1/_{10}$ normaler KOH, NaOH, LiOH-Lösung war die Erregbarkeit größer oder ebenso

groß wie bei Zusatz von 10 ccm $^1/_{10}$ normaler Säurelösung (die Wanderungsgeschwindigkeit der H- und OH-Ionen verhält sich wie 325:170).

Von den Chloriden der einwertigen Salze (in, der 0,7 % NaCl-Lösung isosmotischen, Lösungen) lassen NaCl und LiCl die Erregbarkeit unverändert, während sie durch KCl, RbCl, CsCl binnen einer Stunde vernichtet wird. (Einen deutlichen Unterschied zwischen KCl, RbCl und CsCl vermochte Löb nicht aufzufinden). Ein Parallelismus zwischen Wirkungsweise und Atomgewicht (Li = 7, Na = 23, K = 39, Rb = 85,2, Cs = 132,7) besteht nicht; dagegen besitzen die Ionen K, Rb und Cs sehr große, Li und Na viel geringere Wanderungsgeschwindigkeit.

$BeCl_2$, $MgCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$ wurden in Lösungen, die einer 1,05 % NaCl-Lösung isosmotisch waren, untersucht. (Die letztere erzeugt binnen einer Stunde keine Verringerung der Erregbarkeit). $MgCl_2$ verminderte die Erregbarkeit von 420 mm Rollenabstand auf 110 mm; in $CaCl_2$-Lösung war der Muskel nach einer Stunde bei übereinandergeschobenen Rollen eben noch erregbar. in $SrCl_2$ und $BaCl_2$ war er unerregbar. Die Wirkung geht nicht parallel dem Atomgewicht (Be = 9,08, Mg = 24,3, Ca = 39,3, Sr = 87,3, Ba = 136,9). Eher ist ein Parallelismus mit der Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen (wenn auch nicht sehr ausgesprochen) zu konstatieren.

Beließ Löb Froschgastrocnemien nur eine Stunde in Lösungen von, der 0,7 % NaCl-Lösung isosmotischen, Neutralsalzen, so trat eine Gewichtsänderung des Muskels nicht ein. Ganz anders, wenn er die Muskeln längere Zeit, 18 Stunden z. B., in den Salzlösungen beließ [56]). Hierüber gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Mit 0,7 % NaCl isosmotische Lösungen. Gewichtszunahme = +, Abnahme = —.

| Verbindung | ± in % | Verbindung | ± in % |
|---|---|---|---|
| LiCl . . . | — 1 | $CaCl_2$ . . | — 20 |
| LiBr . . . | — 1 | $MgCl_2$ . . | — 4,7 |
| LiJ . . . . | + 3 | $BaCl_2$ . . | — 12 |
| NaCl . . . | + 6 | $SrCl_2$ . . | — 18 |
| NaBr . . . | + 7 | $CoCl_2$ . . | — 35 |
| NaJ . . . | + 10 | $MnCl_2$ . . | — 39 |
| KCl . . . | + 45,7 | | |
| KBr . . . | + 41 | | |
| KJ . . . . | + 45 | | |

Während also das Gewicht des Muskels in Li- und Na-Salzen sich nur wenig ändert, wird es in K-Salzen um 40—50 % vermehrt, durch $CaCl_2$ um 20 % vermindert. Wie $CaCl_2$ verhalten sich $SrCl_2$ und $BaCl_2$; $MgCl_2$ wirkt weitaus schwächer. Löb nimmt an, daß die Na-, K- und Ca-Salze im Muskel Verbindungen (mit Eiweißkörpern? fettartigen Bestandteilen?) eingehen, die sich ähnlich den Alkaliseifen verhalten: Natriumseifen nehmen Wasser auf, aber viel weniger als Kaliseifen (die an feuchter Luft zerfließen); Ca-Seifen sind in Wasser fast unlöslich [56]).

In einer weiteren Arbeit [57]) vergleicht Löb die Salze, Laugen und Säuren nach ihrer Wirkung, rhytmische Zuckungen des Froschmuskels zu veranlassen. In einer 0,7 % NaCl-Lösung beginnt, nach einer Stunde oder später, der unbelastete Froschgastrocnemius rhytmische

Zuckungen zu vollführen, die viele Stunden anhalten. In 0,7 % NaCl, wie in Lösungen von NaBr, NaJ, LiCl, LiBr, LiJ, die der 0,7 % NaCl-Lösung isosmotisch sind, können die Zuckungen 1—2 Tage andauern. In stärkeren Lösungen (1—3 % NaCl bezw. entsprechenden Lösungen der aufgeführten Salze) treten die Zuckungen alsbald maximal auf, hören aber auch früher auf. (Ersteres spricht dafür, daß die Zahl der eindringenden Ionen die Zuckungen bestimmt). NaFl ruft sofort Zuckungen hervor, macht sie aber nach einer halben Stunde schon aufhören. Auch RbCl und CsCl machen die Zuckungen, die sie hervorrufen, bald sistieren. Nur Elektrolyte vermögen rhytmische Zuckungen zu veranlassen. In chemisch reinem Wasser sah Löb niemals Zuckungen eintreten. Es wurden ferner Lösungen von Glycerin, Dextrose, Rohrzucker und Milchzucker geprüft, die mit der 0,7 % NaCl-Lösung isosmotisch waren. In keiner dieser Lösungen traten Zuckungen ein. Dies war auch dann nicht der Fall, wenn die Muskeln in Glycerin- oder Zuckerlösungen von 2 bis 5 mal höherem osmotischen Druck, als demjenigen der 0,7 % NaCl-Lösung, gebracht wurden.

Hydroxylionen beschleunigen die Auslösung von rhytmischen Zuckungen. Wenn man einen Froschgastrocnemius in 0,7 % NaCl-Lösung bringt, so beginnen die rhytmischen Kontraktionen nach ca. 60—90 Minuten. Setzt man aber ein wenig Alkali zu, so beginnen die Zuckungen erheblich früher. Es macht keinen Unterschied, welche Lauge man zusetzt (KOH oder NaOH oder LiOH) so lange der Dissoziationsgrad der gleiche ist. Gleichwohl wirken OH-Ionen nicht unmittelbar und an sich kontraktionsauslösend. Sie wirken nur förderlich auf die Entstehung rhytmischer Kontraktionen, wenn sie Elektrolyten zugesetzt werden, in welchen derartige rhytmische Kontraktionen ohnedies eintreten. Werden sie Lösungen von Nichtleitern zugefügt, so haben sie diese Wirkung nicht: Wurde einer Glycerinlösung, die einer 0,7 % NaCl-Lösung isosmotisch war, $^1/_{10}$ norm. LiOH-Lösung zugesetzt, so kam es nie zu rhytmischen Kontraktionen, ebensowenig bei Zusatz zu dest. Wasser.

Wie die OH-Ionen, wirken auch die H-Ionen. Säuren wirken Kontraktionen befördernd nur dann, wenn sie Elektrolyten zugesetzt werden; in Nichtleitern sind sie wirkungslos.

Wie es Ionen gibt, welche rhytmische Konktraktionen des Skeletmuskels auszulösen vermögen (Li, Na, Rb, Cs — Cl, Br, J, Fl), sowie solche, die den Eintritt von solchen beschleunigen (H- und OH-Ionen), so gibt es schließlich auch solche, welche die rhytmischen Kontraktionen verhindern, auf dieselben spezifisch hemmend wirken. Dahin gehören in erster Linie die K-Ionen. Löb prüfte Lösungen von KCl, KBr, KJ und $K_2SO_4$, die alle einer 0,7 % NaCl-Lösung isosmotisch waren: in keiner einzigen traten rhytmische Zuckungen ein. Wie K verhindert auch das Ca die Zuckungen, und wie Ca die ganze Gruppe Ca, Be, Mg, Ba, Sr, sowie Mn und Co. Schon ein sehr geringer Ca-Gehalt (0,038 % $CaCl_2$) reicht aus, die NaCl-Zuckungen zu unterdrücken. Die zuckungshemmende Wirkung der K- bezw. Ca-Ionen beruht nun nicht darauf, daß diese etwa die Erregbarkeit des Muskels herabsetzen. Die Erregbarkeit bleibt sogar bei Zusatz geringer $CaCl_2$ bezw. KCl-Mengen länger erhalten, als in der Lösung von chemisch reinem NaCl in chemisch reinem Wasser. Das Verhältnis von Ca- und K-Ionen zu Na-Ionen in bezug auf Muskelwirkung ist vielmehr ein äußerst merkwürdiges.

Die Bedeutung der Na-Ionen für die physiologischen Prozesse ist noch durchaus unklar. Es steht fest, daß NaCl ganz allgemein für den Ablauf biologischer Vorgänge unentbehrlich ist. Andererseits haben die neuesten Beobachtungen Löbs gezeigt[58]), daß in zahlreichen Fällen eine Lösung von chemisch reinem NaCl in chemisch reinem $H_2O$ (in Konzentrationen, die der gewöhnlichen Umgebung des untersuchten Objektes isosmotisch sind) geradezu giftig wirkt. Löb verwandte zu seinen Versuchen einen Fisch, Fundulus heteroclitus, „der in bezug auf Anpassungsfähigkeit geradezu Wunderbares leistet." Derselbe ist ein Seefisch, vermag aber auch in Süßwasser, ja sogar in Aq. dest. zu leben. Löb hielt diese Fische in chemisch reinem Aq. dest.; sie blieben aber auch am Leben, wenn er sie in Seewasser brachte, dem er noch 5 Proz. NaCl zusetzte. Brachte er nun diese Fische in eine $\frac{5}{8}$ normale NaCl-Lösung (isosmotisch mit Seewasser), so starben die Tiere in ca. 10 Stunden. Je stärker die NaCl-Lösung verdünnt wurde, desto länger lebten die Fische; und in destilliertem Wasser lebten sie, wie erwähnt, eine unbegrenzte Zeit.

Fügte Löb nun aber zu 100 ccm der $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung je 1 ccm $\frac{10}{8}$ norm. $CaCl_2$ und $\frac{5}{8}$ norm. KCl-Lösung, so lebten die Tiere beliebig lange in dieser Lösung. Wenn wir nun nicht wüßten, daß die Tiere in destilliertem Wasser am Leben bleiben, so würden wir aus diesen Versuchen schließen, daß Ca- und K-Ionen im umgebenden Medium für Herztätigkeit, Atmung etc. von Fundulus nötig sind. Die Versuche mit destilliertem Wasser aber zwingen uns zu einer durchaus anderen Auffassung: nämlich daß beide Klassen von Ionen (Ca- und K-Ionen) nur indirekt nötig sind, und zwar nur deshalb, weil sie dazu dienen, die giftige Wirkung der Na-Ionen aufzuheben.

Warum eine reine NaCl-Lösung giftig ist, und warum Zusatz einer kleinen Menge einer $CaCl_2$- und KCl-Lösung die giftige Wirkung aufhebt, sucht Löb in folgender — allerdings wohl kaum völlig befriedigender — Weise aufzuklären: Bringt man Wassertiere in eine reine NaCl-Lösung, so treten die Na-Ionen an die Stelle der anderen Metall-Ionen in den Geweben (besonders der Ca- und K-Ionen); damit werden die physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper geändert (Absorptionsvermögen für Wasser, Aggregatzustand etc.) Enthält die Lösung aber noch Ca- und K-Ionen, so ist diese Verdrängung von Ca- und K-Ionen durch Na-Ionen nicht in gleichem Maße möglich, und die Gewebe behalten diejenigen physikalischen Eigenschaften, welche für die rhytmische Tätigkeit und für die Kontraktilität überhaupt nötig sind.

Ähnliche Erscheinungen wie an Fundulus beobachtete Löb an gewissen Hydromedusen[58]). Die Medusen führen, ähnlich wie das Herz, rhytmische Kontraktionen aus. Bringt man nun eine solche Meduse, Gonionemus, in eine reine $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung, so treten auffallend rasche Pulsationen ein, die aber bald zum Stillstand kommen: die reine NaCl-Lösung erweist sich als giftig. Verdünnt man die $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung mit destilliertem Wasser, so dauern die rhytmischen Kontraktionen der Medusen um so länger, je geringer der osmotische

Druck der Na-Ionen ist. Schließlich wird aber eine Grenze der Verdünnung erreicht, bei der das destillierte Wasser anfängt, giftig zu wirken (im Gegensatz zu Fundulus). Wählt man aber eine $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung, der man etwas $CaCl_2$ und KCl zusetzt, so wird die Periode der Kontraktionen langsamer, aber die rhytmische Tätigkeit dauert viel länger. Daraus folgt, daß die Ca- und K-Ionen nur dazu dienen, die giftigen Wirkungen der Na-Ionen aufzuheben, daß sie aber nicht direkt für die rhytmische Tätigkeit von Gonionemus nötig sind. Brachte Löb die Medusen in Lösungen von Zucker oder Glycerin, die mit der $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung isosmotisch waren, und fügte er diesen Lösungen den oben erwähnten Betrag von $CaCl_2$ und KCl zu, so stellten sich in keiner der Lösungen rhytmische Kontraktionen ein; die Tiere verhielten sich, als ob sie tot wären. Sobald man sie aber in Seewasser zurückbrachte, fingen sie alsbald an, sich rhytmisch zu kontrahieren.

Nach Löb verhält sich das Herz den Na-, Ca- und K-Ionen gegenüber ganz ähnlich wie Gonionemus[58]).

Weitere Beobachtungen machte Löb an den befruchteten Eiern von Fundulus[59, 60]). Die Furchung der Eier, die Gastrulation und Bildung des Embryos wird durch eine $\frac{5}{8}$ norm. NaCl-Lösung verhindert. Setzt man aber dieser Lösung etwas Calciumsulfat zu (4—8 ccm $\frac{1}{64}$ norm. $CaSO_4$ : 100 ccm $\frac{5}{8}$ norm. NaCl), so kommt es zur Entwickelung der Eier. Es ist gleichgültig, ob man $CaSO_4$ oder ein anderes Kalksalz nimmt; dagegen vermag $Na_2SO_4$ oder ein anderes Salz eines einwertigen Kations die Calciumwirkung nicht zu vertreten. Daraus geht hervor, daß es die Calcium-Ionen und nicht die Anionen sind, die die entgiftende Fähigkeit besitzen.

An Stelle von $Ca^{++}$ können, wie bemerkt, andere zweiwertige Kationen treten, und zwar merkwürdigerweise nicht bloß die verwandten Erdalkaliionen, sondern sogar vereinzelte (nicht sämtliche) Schwermetallionen. Mit Kupfer- und Quecksilbersalzen gelang es Löb nicht, die NaCl-Vergiftung abzuschwächen, wohl aber mit Blei-, Zink- und Eisensalzen.

(s. Tabelle p. 114 oben.)

Entgiftend wirken nach Löb auch die dreiwertigen Kationen, aber nur, wenn man sie in Spuren zusetzt: jenseits eines gewissen Konzentrationsmaximums werden Trübungen etc. in den Eiern sichtbar, und die Entwickelung wird beeinträchtigt. — Ähnlich wie $AlCl_3$ verhält sich $Cr_2(SO_4)_3$. Die dreiwertigen Ferriionen sind giftig; sie töten die Eier ebenso wie die $Cu^{++}$- und $Hg^{++}$-Ionen. Im Gegensatz zu den $Fe^{+++}$- sind die $Fe^{++}$-Ionen ungiftig.

Die einwertigen Kationen sind unwirksam. Mit $K^+$ oder $Li^+$ läßt sich die schädliche Wirkung der reinen NaCl-Lösung nicht beseitigen. Ebensowenig mit ein- oder mehrwertigen Anionen. — Es sind also allein die mehrwertigen Kationen, die das Kochsalz, oder ein anderes Alkalichlorid, wie LiCl, KCl oder $NH_4Cl$, entgiften.

| Zusammensetzung des Mediums | Prozente der zum Embryo sich entwickelnden Eier |
|---|---|
| 100 ccm $\frac{5}{8}$ norm. NaCl | 0 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 4 ccm $\frac{1}{64}$ norm. $CaSO_4$ . . . | 75 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 8 „ $\frac{1}{64}$ „ „ . . . | 70 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 0,75 „ $\frac{1}{1}$ „ $BaCl_2$ . . . | 75 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 2 „ $\frac{1}{1}$ „ „ . . . | 90 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 2 „ $\frac{1}{1}$ „ $MgCl_2$ . . . | 75 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 2 „ $\frac{5}{16}$ „ $SrCl_2$ . . . | 90 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 1,5 „ $\frac{5}{4}$ „ $Ca(No_3)_2$ . . | 80 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 8 „ $\frac{1}{128}$ „ $ZnSO_4$ . . | 75 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 2 „ $\frac{1}{8}$ „ $CoCl_2$ . . . | 88 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 1 „ $\frac{1}{64}$ „ $Pb(C_2H_3O_2)_2$ | 17 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 4 „ $\frac{1}{192}$ „ $AlCl_3$ . . . | 25 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 2 „ $\frac{1}{192}$ „ „ . . . | 39 |
| 100 „ $^5/_8$ „ „ + 1 „ $\frac{1}{192}$ „ „ . . . | 25 |

Es fragt sich, ob in den Alkalisalzen die Anionen giftig zu wirken vermögen? Löb untersuchte das Verhalten der Erregbarkeit des Froschmuskels in Natriumsalzlösungen. Der Froschmuskel verliert in äquimolekularen Lösungen verschiedener Na-Salze verschieden rasch die Erregbarkeit für Induktionsströme:

| Lösung | Dauer der Erregbarkeit |
|---|---|
| $^1/_8$ norm. Natriumacetat . . . . . . . . . . . . . . . . | 24—25 St. |
| $\frac{1}{8}$ „ Natriumsulfat . . . . . . . . . . . . . . . . | 17—19 „ |
| $\frac{1}{8}$ „ Natriumcitrat . . . . . . . . . . . . . . . . | ca. 3 „ |
| 100 ccm $\frac{1}{8}$ norm. $NaC_2H_3O_2$ + 1—4 ccm $\frac{1}{32}$ norm. $CaCl_2$ . . . | 48—51 „ |
| 100 „ $\frac{1}{8}$ „ „ + 1—4 „ $\frac{1}{8}$ „ „ . . . . . | 36 „ |
| 100 „ $\frac{1}{8}$ „ „ + $\frac{1}{2}$—2 „ $\frac{1}{1}$ „ „ . . . . . | 7 „ |

Offenbar sind die Anionen giftig, die dreifach geladenen am meisten, die einfach geladenen am wenigsten. In allen Fällen kann die Gift-

wirkung mehr oder minder durch das Kation $Ca^{++}$ kompensiert werden. Aber das stark giftige Citratanion erfordert eine viel größere Dosis Gegengift als das Sulfatanion, und dieses eine größere Dosis als das Acetatanion; Mengen von $CaCl_2$, die die Acetatwirkung bereits hemmen, wirken gegen das Citrat noch gar nicht. — Vergiftet man andererseits mit Salzen der giftigen zweiwertigen Ca-Ionen, so braucht man sehr viel einwertige Anionen, um die, in kleinen Mengen wirkenden, Kationen zu entgiften. Dies zeigt die nachstehende Versuchsreihe an Funduluseiern:

| Lösung | Prozente der zum Embryo sich entwickelnden Eier |
|---|---|
| 100 ccm $\frac{1}{8}$ norm. $Ca(NO_3)_2$ . . . . . . . . . . | 0 |
| 100 ccm $\frac{1}{8}$ norm. $Ca(NO_3)_2$ + $\frac{1}{2}$ ccm 2,5 norm. KCl | 15 |
| 100 „ „ „ + 1 „ 2,5 „ „ | 34 |
| 100 „ „ „ + 2 „ 2,5 „ „ | 40 |
| 100 „ „ „ + 4 „ 2,5 „ „ | 55 |
| 100 „ „ „ + 8 „ 2,5 „ „ | 67 |

Die Versuchsresultate Löbs erinnern an Versuche Hardys über Kolloidfällung durch verschiedenwertige Kationen*). Negative Kolloide werden durch Kationen gefällt, und zwar um so mehr, je größer die elektrische Ladung: $Al^{+++}$ besitzt das gleiche Fällungsvermögen wie $Fe^{+++}$ und $Cr^{+++}$; $Cu^{++}$ das gleiche wie $Fe^{++}$, $Ca^{++}$, $Ba^{++}$, $Sr^{++}$, $Zn^{++}$; die dreiwertigen Kationen besitzen ein etwas größeres Fällungsvermögen als die zweiwertigen, und die zweiwertigen ein viel größeres als die einwertigen. Irgendwie muß deshalb wohl der Vergiftungs- und Entgiftungsprozeß in den oben geschilderten Fällen mit dem physikalischen Zustand der Protoplasmakolloide zu tun haben, mag es sich um abnorme Koagulationen handeln, die, bei der Vergiftung hervorgerufen, bei der Entgiftung beseitigt werden, oder mag es sich um abnorme Verflüssigungen handeln, die wieder rückgängig gemacht werden können (Höber)**).

Außerordentliches Aufsehen haben die Beobachtungen Löbs über die künstliche Anregung unbefruchteter Eier zu parthenogenetischer Entwickelung erregt. Die sorgfältig vor der Berührung mit Sperma geschützten Eier des Meeresanneliden Chaetopterus, die sich für gewöhnlich ohne Befruchtung allenfalls bis zum Acht- oder Sechzehnzellenstadium furchen, entwickeln sich bis zur komplizierten Trochophoralarve, wenn man sie für 3 Minuten in eine Mischung von 98 ccm Seewasser und 2 ccm 2,5 norm. KCl-Lösung, und darnach in reines Seewasser zurückbringt. NaCl und $MgCl_2$ sind unwirksam, dagegen sind KBr, $KNO_3$, $K_2SO_4$ ebensogute Entwickler wie KCl: wir haben es also hier mit einer spezifischen Wirkung der Kaliumionen zu tun. — Allgemeine Gesetze lassen sich nicht aufstellen, denn die verschiedenen Arten zeigen den einzelnen Ionenarten gegenüber ein verschiedenes Verhalten. So reagieren die Eier von Asterias auf Wasserstoffionen, die von Amphitrite auf Calciumionen, die von Seeigeln (Strongylocentrotus,

*) Vergl. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, p. 161.
**) Vergl. Höber a. a. O., p. 176.

Arbacia) oder von Nereis auf bloße Erhöhung des osmotischen Druckes. — Wenn auch durch diese Beobachtungen durchaus noch nicht das Wesen der Eientwickelung dem Verständnis erschlossen ist, so ist es doch im höchsten Grade interessant, daß ganz bestimmte Ionen hier einen Prozeß anregen, für dessen Auslösung wir bisher das Eingreifen höchst komplizierter organischer Elemente für unumgänglich hielten.

---

## Literatur.


1) Verworn, Allgemeine Physiologie, III. Aufl. Jena 1899.
2) Frommann-Bardeleben, Artikel „Zelle" in „Enzyklopädie der gesamten Heilkunde", III. Aufl. Wien 1901.
3) Waldeyer, Die neueren Anschauungen über Bau und Wesen der Zelle. Deutsche mediz. Wochenschrift 1895, No. 43 f.
4) Schlater, Die neueren Anschauungen über die Struktur der lebendigen Substanz. Biolog. Centralbl., Bd. 19, No. 21 f.
5) Flemming, Referat über „Zelle" in „Ergebnisse der Anatomie", Bd. 6, 7, 8, 9; ferner Flemming in Anatom. Anzeiger, Bd. 16, Suppl. S. ebenda auch His. Vergl. Arnold in Anatom. Anzeiger, Bd. 15, p. 400.
6) Pauli, Allgemeine Physikochemie der Zellen und Gewebe. In „Ergebnisse der Physiologie", I. Jahrg., 1. Abt. Wiesbaden 1902.
7) Hofmeister, Die chemische Organisation der Zelle. Braunschweig 1901.
8) Nernst, Theoretische Chemie, III. Aufl. Stuttgart 1900.
9) Ostwald, Grundriß der allgemeinen Chemie, III. Aufl. Leipzig 1899.
10) Ostwald, Lehrbuch der allgemeinen Chemie, II. Aufl. Leipzig 1891.
11) Griesbach, Physikalisch-chemische Propädeutik, Bd. I. Leipzig 1896.
12) Cohen, Vorträge für Ärzte über physikalische Chemie. Leipzig 1901.
13) Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902.
14) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, Bd. 1. Wiesbaden 1902.
15) Köppe, Physikalische Chemie in der Medizin. Wien 1900.
16) Paul, Die Bedeutung der Ionentheorie für die physiologische Chemie. Tübingen 1901.
17) Reid, A general account of the processes of diffusion, osmosis and filtration In „Textbook of physiology", ed. by. E. A. Schäfer, Vol. 1. Edinburgh and London 1898.
18) Bottazzi, Physiologische Chemie (übers. von Boruttau), Bd. 1. Leipzig und Wien 1901.
19) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen. Leipzig 1877.
20) De Vries, Eine Methode zur Analyse der Turgorkraft. Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik, Bd. 14, 1884.
21) Van't Hoff, Die Rolle des osmotischen Druckes in der Analogie zwischen Lösungen und Gasen. Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 1, 1887.
22) Arrhenius, Über die Dissoziation der in Wasser gelösten Stoffe. Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 1, 1887.
23) Overton, Über die anatomischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzelle. Vierteljahresschrift der Naturforschergesellschaft. Zürich 1895.
24) Overton, Über die anatomischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxikologie und Pharmakologie. Vierteljahresschrift der Naturforschergesellschaft. Zürich 1896.
25) Overton, Über die allgemeinen anatomischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie. Vierteljahresschrift der Naturforschergesellschaft. Zürich 1899.
26) Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
27) v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1896.
28) Willerding, Hamburgers Blutkörperchenmethode in ihren Beziehungen zu den Gesetzen des osmotischen Druckes. In. Diss., Gießen 1897.

29) NAGELSCHMIDT, Über alimentäre Beeinflussung des osmotischen Druckes bei Mensch und Tier. Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 42.
30) GRYNS, Über den Einfluß gelöster Stoffe auf die roten Blutkörperchen in Verbindung mit den Erscheinungen der Osmose und Diffusion. PFLÜGERS Archiv, Bd. 63.
31) HEDIN, Über die Permeabilität der roten Blutkörperchen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 68.
32) H. MEYER, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 42.
33) BAUM, Ein physikalisch-chemischer Beitrag zur Theorie der Narkotika. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 42.
34) H. MEYER, Der Einfluß wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narkotika. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 46.
35) LEWITH, Das Verhalten der Eiweißkörper des Blutserums gegen Salze. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 24.
36) HOFMEISTER, Über Regelmäßigkeiten in der Eiweiß fällenden Wirkung der Salze und ihre Beziehung zum physiologischen Verhalten derselben. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 24.
37) HOFMEISTER, Über die wasserentziehende Wirkung der Salze. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 25.
38) v. LIMBECK., Über die diuretische Wirkung der Salze. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 25.
39) HOFMEISTER, Untersuchungen über den Quellungsvorgang. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 27.
40) HOFMEISTER, Die Beteiligung gelöster Stoffe an Quellungsvorgängen. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 28.
41) GRÜTZNER, Über die chemische Reizung von motorischen Nerven. PFLÜGERS Archiv, Bd. 53.
42) GRÜTZNER, Über die chemische Reizung von sensiblen Nerven. PFLÜGERS Archiv, Bd. 58.
43) WEINLAND, Über die chemische Reizung von Flimmerzellen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 58.
44) BLUMENTHAL, Über die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 58.
45) DRESER, Zur Pharmakologie des Quecksilbers. Archiv f. exper. Pharmakologie, Bd. 32.
46) PAUL und KRÖNIG, Die Lehre von der Desinfektion im Lichte der Theorie von der elektrolytischen Dissoziation. Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 21.
47) PAUL, Referat in Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 37, S. 753.
48) KAHLENBERG und TRUE, Über die Giftwirkung gelöster Salze und ihre elektrolytische Dissoziation. Botanical Gazette, Bd. 22.
49) HEALD, Über die Giftwirkung verdünnter Lösungen von Säuren und Salzen auf Pflanzen. Botanical Gazette, Bd. 22.
50) TRUE, Die toxische Wirkung einer Reihe von Säuren und ihrer Natriumsalze auf Lupinus albus. Amer. Journ. of Sc., Bd. 9.
51) KAHLENBERG und AUSTIN, Toxische Wirkung von sauren Natriumsalzen auf Lupinus albus. Journ. of phys. Chem., Bd. 4.
52) CLARK, Elektrolytische Dissoziation und toxische Wirkung. Botanical Gazette, Bd. 28.
53) STEVENS, Die Wirkung wässeriger Lösungen auf die Keimung von Pilzsporen. Botanical Gazette, Bd. 26.
54) LÖB, Physiologische Untersuchungen über Ionenwirkungen. I. Mitteilung. Versuche am Muskel. PFLÜGERS Archiv, Bd. 69.
55) LÖB, Physiologische Untersuchungen über Ionenwirkungen. II. Mitteilung. PFLÜGERS Archiv, Bd. 71.
56) LÖB, Über die Ähnlichkeit der Flüssigkeitsresorption in Muskeln und in Seifen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 75.
57) LÖB,. Über Ionen, welche rhytmische Zuckungen der Skeletmuskeln hervorrufen. In „Festschrift für FICK". Braunschweig 1899.
58) LÖB, Über die Bedeutung der Ca- und K-Ionen für die Herztätigkeit. PFLÜGERS Archiv, Bd. 80.
59) LÖB, Americ. Journal of physiology, Bd. 6.
60) LÖB, Über den Einfluß der Wertigkeit und möglicherweise der elektrischen Ladung von Ionen auf ihre antitoxische Wirkung. PFLÜGERS Archiv, Bd. 88.
61) LÖB, Weitere Versuche über künstliche Parthenogenese. PFLÜGERS Archiv, Bd. 87.

---

Kapitel II.

# Ätzwirkung. — Adstringierende Wirkung. — Antiseptische Wirkung.

## A. Allgemeiner Teil.

Das Gefüge der lebenden Zellen kann durch mannigfache Eingriffe gewaltsam zerstört und das Leben dadurch plötzlich vernichtet werden. Solche Eingriffe können mechanischer, thermischer oder chemischer Natur sein. Die Besprechung der mechanischen Läsionen der Zellen und Gewebe gehört nicht hierher. Die Einwirkung thermischer Reize (Hitze und Kälte) wird in dem Kapitel über „Temperatur" geschildert werden. In dem Folgenden soll über die Einwirkung von grob-chemischen Reizen, über **Ätzwirkung,** gehandelt werden.

Cauteria, Ätzmittel, sind chemische Körper, die an den Geweben des Organismus sinnfällige chemische und physikalische Veränderungen hervorrufen, die zu unmittelbarem Absterben des Gewebes führen. Zur Kennzeichnung eines Körpers als Ätzmittel gehören also zwei Eigenschaften. Erstens die grobe, sofort, ohne weitere Hilfsmittel, makroskopisch zu konstatierende Veränderung. — Chemische Veränderungen — allerdings meist nicht nachweisbare — bringen Pharmaka an jeder Zelle, auf die sie überhaupt einwirken, hervor (s. p. 32). Viele Pharmaka töten die Zellen, mit denen sie in unmittelbare Berührung kommen, ab: geschieht dies, ohne daß die Zellstruktur sich sinnfällig ändert, so sprechen wir von Protoplasmagiften (s. Kap. III); ruft ein Körper grobe, chemische und physikalische, Änderungen hervor, so bezeichnen wir ihn als Ätzgift. — Zur Charakterisierung als Ätzgift gehört zweitens, daß die sinnfälligen Veränderungen des Gewebes tatsächlich zum Absterben desselben, und zwar zu raschestem, fast unmittelbarem, Absterben führen. Es können durch gewisse Pharmaka sehr bedeutende und auffallende Änderungen der Gewebe hervorgebracht werden (Schwellung der Gewebszellen mit Exsudation in die Gewebsspalten durch Acria, s. Kap. IV), ohne daß es zum Absterben kommt. Nur wenn die chemisch-physikalischen Änderungen des Gewebes unmittelbar zum Tode desselben führen, dürfen wir von einem Ätzmittel sprechen.

Bei der Ätzwirkung findet stets Desorganisation des Protoplasmas statt. Diese Desorganisation kann auf verschiedene Weise herbeigeführt werden:

1. Durch Wasserentziehung. Das Protoplasma lebensfähiger Gewebszellen besitzt einen Wassergehalt von 75—90 % [1]). Der Wassergehalt der Zellen darf nur um relativ geringe Breiten wechseln, wenn das Leben nicht gefährdet werden soll. Wird dem Zelleiweiß ein größerer Teil des Wassers entzogen, so wird das molekulare Gefüge des Protoplasmas gestört: die Zelle stirbt ab. — Wasserentziehung kann durch verschiedene chemische Agentien herbeigeführt werden. Häufig besitzen die wasserentziehenden Körper noch weitere kräftige, chemische Wirkungen (Alkohol, Schwefelsäure, Chlorcalcium). Substanzen, die nur durch Wasserentziehung schädlich wirken, sind Neutralsalze, Glycerin. Beim Menschen hat eßlöffelweise Einführung von Kochsalz in den leeren Magen (gegen Kopfschmerz, zur Kupierung eines epileptischen Anfalles) zu schwerer Verätzung der Magenschleimhaut, selbst mit tötlichem Ausgange, geführt. Die Ätzwirkung durch Wasserentziehung kommt natürlich nur an wasserreichen Geweben zustande — also nicht an der äußeren Haut. Es sind ferner die verschiedenen Gewebe gegen Wasserentziehung verschieden widerstandsfähig; so ist z. B. die Mund- und Rachenschleimhaut resistenter als die Schleimhaut des Magens, diese weniger leicht verletzlich als die Bindehaut des Auges etc.

2. Durch Lösung von Eiweiß. Eiweißlösend wirken Ätzalkalien und kohlensaure Alkalien. Die ätzenden Alkalien lösen nicht nur (geronnenes oder organisiertes) Eiweiß, sondern auch Hornsubstanzen, Epidermiszellen, Haare. Sie verätzen daher nicht nur Schleimhäute, sondern auch die äußere Haut. — Gewisse organische Säuren wirken ebenfalls eiweißlösend, so z. B. die niederen Fettsäuren. Die substituierten Fettsäuren wirken zum Teil allerdings eiweißfällend (z. B. Trichloressigsäure) und gehören daher in die folgende Gruppe.

3. Durch Eiweißfällung. — Eiweißfällend wirken

a) Viele Säuren; nämlich alle anorganischen Säuren, mit Ausnahme der Orthophosphorsäure; unter den organischen Säuren die Gerbsäure, sowie die halogensubstituierten Fettsäuren.

b) Die Lösungen der Metalloxyde und Metallsalze. Die Lösungen der Salze der Schwermetalle reagieren im allgemeinen sauer. Sie wirken daher eiweißfällend sowohl durch ihre Säurekomponente (vorausgesetzt, daß dieselbe einer eiweißfällenden Säure angehört) wie durch ihre Basenkomponente [2]). Die Intensität der Ätzwirkung verschiedener Salze des gleichen Metalles richtet sich nach der Säurekomponente: je stärker die Säure, desto intensiver ist die Ätzwirkung. — Die Fällungsprodukte der verschiedenen Metallsalze mit Eiweiß verhalten sich sehr verschieden bezüglich ihrer Löslichkeit in Wasser, bezw. im Überschuß des Fällungsmittels, bezw. im Überschuß von Eiweiß (oder Gewebssaft). Bei manchen sind die Fällungen sehr konsistent und wenig löslich, z. B. bei salpetersaurem Silber: die festen Fällungsmassen setzen dem weiteren Vordringen des Metallsalzes ein Hindernis entgegen; daher ist die Ätzwirkung genau auf den Applikationsort beschränkt. Andere Substanzen, wie z. B. das Chlorcalcium, bilden mit Eiweiß weiche, zerfließliche Gerinnsel, durch die das Fällungsmittel weiter dringen kann, so daß das Wirkungsgebiet den Anwendungsbezirk weit überschreitet.

c) Eine Anzahl organischer Verbindungen, sowohl chemisch wenig reaktionsfähige (z. B. Alkohol) wie stark reaktionsfähige (z. B. Phenol). Sie wirken im allgemeinen nur in starken Konzentrationen eiweißfällend, Alkohol z. B. erst in Konzentrationen über 60 %. Viele dieser Körper wirken auch noch auf andere Weise, der Alkohol z. B. durch Wasser-

entziehung; manche Körper mögen außer durch Anlagerung an Eiweiß vielleicht auch durch Substitution gewisser Gruppen des Eiweißmoleküls wirken.

4. Durch Substitution. Die Halogene Chlor, Brom, Jod wirken substituierend auf das Eiweißmolekül ein und zerstören dabei dessen normales Gefüge. Bei der Einwirkung der Halogene auf wasserhaltiges Gewebe bilden sich zugleich Halogenwasserstoffsäuren, die ihrerseits durch Eiweißfällung ätzend wirken.

**Adstringierende Wirkung.** Die eiweißfällenden Körper wirken nur in relativ hohen Konzentrationen als Ätzgifte. Von einer bestimmten, unteren Grenze an rufen sie keine groben, chemischen und physikalischen, Veränderungen an den Geweben mehr hervor. Sie können dann aber immer noch — auf bloßliegende Gewebsflächen, auf empfindliche Schleimhäute — schädigend einwirken. Die zellnekrotisierende Wirkung kann mit einer Reizwirkung auf die Gefäße verknüpft sein: es resultiert dann „reizende", entzündungserregende Wirkung. In noch schwächeren Konzentrationen zeigen die eiweißfällenden Körper eine Wirkung, die der Ätzwirkung konzentrierter Lösungen scheinbar entgegengesetzt ist: sie üben adstringierende Wirkung aus. — Die adstringierende Wirkung setzt sich aus drei Faktoren zusammen: 1. Gefäßzusammenziehung; 2. Verminderung der Sekretion und Transsudation; 3. Behinderung der Leukocytenauswanderung, der Eiterbildung. Die Adstringentien wirken sowohl auf die Gewebszellen wie auf die Gefäße. Daß eine Wirkung auf die Zellen vorhanden ist, geht daraus hervor, daß, mit Adstringentien behandelte, normale wie pathologisch veränderte, Schleimhäute, bei nur mäßiger Verengerung ihrer Gefäße, ihre Sekretion einstellen oder wenigstens stark vermindern. Die Hauptwirkung der Adstringentien erstreckt sich allerdings, namentlich bei der Anwendung auf entzündete Gewebe, auf die Gefäße. Die Adstringentien verursachen einmal Zusammenziehung der Gefäße durch Einwirkung auf die Gewebsteile der Gefäßwand, insbesondere auf den muskulären Apparat. Die Adstringentien bewirken zweitens eine Veränderung der Gefäßwand: sie machen dieselbe undurchgängig für auswandernde Leukocyten. Es findet nicht etwa eine Wirkung auf die, der Gefäßwand innen anlagernden, weißen Blutkörperchen statt; vielmehr erfährt die Gefäßwand eine Änderung ihrer chemischen Beschaffenheit: die Kittsubstanz der Endothelien wird für die Leukocyten (die ja bekanntlich hauptsächlich durch die Kittleisten zwischen den Endothelzellen hindurchtreten) undurchgängig. Es findet gewissermaßen eine Gerbung der Kittsubstanz statt, ähnlich wie durch die Gerbsäure leimgebende Substanzen gefällt, Leder gegerbt wird. Die Einwirkung der Metallsalze auf die Kittsubstanz tritt sinnfällig bei dem Argentum nitricum hervor. Das Fällungsprodukt von Silbernitrat und Kittsubstanz kann bekanntlich deutlich gemacht werden, indem man es durch die Einwirkung des Lichtes reduzieren läßt, wodurch die Kittleisten als dunkle Bänder hervortreten.

**Antiseptische Wirkung.** Die Ätzgifte, und zwar vor allem die eiweißfällenden, wirken — wie auf alle lebenden Zellen — so auch auf die kleinsten einzelligen Lebewesen, die Bakterien, zerstörend ein: sie wirken als Antiseptika. Zum Zweck der Bakterientötung braucht man viel geringere Konzentrationen als zum Hervorrufen einer Ätzwirkung

an Haut und Schleimhäuten; dies allein macht ja auch die praktische Anwendung der Metallsalze als Antiseptika bei Mensch und Tier möglich. Die antiseptische Wirkung ist, ebenso wie die adstringierende, wie die Ätzwirkung, zurückzuführen auf die chemische Verwandtschaft zwischen Zelleiweiß und chemischem Körper. Alle Ätzmittel (mit Ausnahme der wasserentziehenden indifferenten Substanzen) sind in schwächeren Konzentrationen praktisch zu verwertende Antiseptika. Es gibt aber außerdem eine große Anzahl Antiseptika, die in stärkeren Konzentrationen zwar Reiz- und entzündungserregende Wirkung, aber keine Ätzwirkung entfalten.

Bei der Untersuchung der Antiseptika hat man zu unterscheiden zwischen wachstumshemmender und keimtötender Wirkung. Man ermittelt die wachstumshemmende Wirkung eines Antiseptikums, indem man sterile Nährböden mit verschiedenen Mengen des Antiseptikums versetzt, eine Platinöse einer Reinkultur einer bestimmten Bakterienart überimpft, und beobachtet, bei welcher Konzentration eine Vermehrung der überimpften Bakterien nicht mehr erfolgt. Es kommt wesentlich darauf an, welche Bakterienart man zu den Versuchen benutzt. Dem gleichen Antiseptikum gegenüber verhalten sich die verschiedenen Bakterienarten sehr verschieden — wie ja auch die Lebensbedingungen und die Widerstandsfähigkeit gegen physikalische Einflüsse bei verschiedenen Mikroorganismen sehr verschieden sind. Immerhin sind die Unterschiede der wachstumshemmenden Wirkung gegenüber verschiedenen Bakterienarten lange nicht so bedeutend, wie die der keimtötenden Wirkung. Zum Studium der keimtötenden Wirkung werden die Bakterien auf bestimmte Zeit in das Antiseptikum gebracht und dann in einen geeigneten Nährboden übertragen: es wird konstatiert, in welcher Konzentration des Antiseptikums die Bakterien durch 1, 2, 5, 10, 60 etc. Minuten langes Verweilen abgetötet worden sind. Die Bakterien zeigen nun bezüglich der Abtötung sehr verschiedene Resistenz. Es gibt Keime, die durch 1 Minute langes Verweilen in 0,1 % Sublimatlösung abgetötet werden, während andere durch selbst stundenlanges Behandeln mit 1 % Sublimat nicht am Auskeimen verhindert werden. Vor allem zeigt sich ein Unterschied zwischen den Sporen-bildenden und den nicht Sporen-bildenden Baktierienarten. Die vegetativen Formen der Bakterien werden relativ leicht durch chemische Agentien abgetötet. Dagegen erweisen sich die Sporen als sehr widerstandsfähig. Dies rührt daher, daß die Außenschicht der Spore eine sehr resistente Schicht darstellt, in die chemische Substanzen nur außerordentlich schwer eindringen. Das Eindringen verschiedener Substanzen wird leicht oder schwer erfolgen nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Antiseptikums (Lösungsaffinität — s. Kap. I). Die Widerstandsfähigkeit von Bakteriensporen ist oft eine ganz außerordentliche. Milzbrandsporen werden z. B. durch selbst mehrtägiges Verweilen in 5 % Karbolsäure nicht vollständig abgetötet.

Praktisch handelt es sich bei der Desinfektion der Haut, von Instrumenten, Verbandzeug, Gebrauchsgegenständen etc. um Abtötung, beim feuchten Verband im wesentlichen um wachstumshemmende Wirkung. Dementsprechend sind zur Desinfektion des Operationsfeldes, Instrumentariums etc. höhere Konzentrationen bezw. wirksamere Antiseptika zu wählen, während zur Berieselung von Wundflächen oder Körperhöhlen, sowie für den Dauerverband wenig reizende und wenig giftige, daher im allgemeinen auch schwächer wirksame, Mittel genommen werden müssen.

**Desodorierung.** Die Desodorierung bezweckt die Beseitigung übler Gerüche, die durch Stoffwechselprodukte von Bakterien, aus den Bakterien selbst oder aus ihrem Nährsubstrat, entstehen. Als stinkende Produkte kommen in Betracht: Schwefelwasserstoff, Indol, Skatol, Fettsäuren etc. Direkte Desodorierung, i. e. die unmittelbare Beseitigung des üblen Geruches, kann erreicht werden durch physikalische oder durch chemische Bindung des riechenden Gases. Physikalische Bindung findet statt durch pulverisierte Kohle, durch Torfmull, durch lockere Erde, Sand etc., kurz durch lockere Massen, die aus zahllosen einzelnen, zusammen eine sehr große Oberfläche besitzenden, Partikeln zusammengesetzt sind. Direkte Desodorierung auf chemischem Wege kann stattfinden durch Anlagerung, Substitution oder Oxydation. In praxi wird außer der direkten Desodorierung stets auch die Vernichtung bezw. Wachstumshemmung der. die stinkende Zersetzung verursachenden, Keime erstrebt werden. Die Desodorantia sind also stets auch Antiseptika.

Das Verfahren der Antisepsis, Desinfizierung, Desodorierung wird ein verschiedenes sein je nach dem Zwecke, den man im Einzelfalle verfolgt. Wir können unterscheiden 1. Desinfizierung des Organismus, 2. Desinfizierung des umgebenden Materials, der Nahrungs-, Kleidungs- oder Gebrauchsgegenstände, bezw. der Wohnungs- oder Aufenthaltsräume. An dem eigenen Körper können wir a) eine äußere, b) eine innere Desinfektion bezwecken. Die **äußere Desinfektion** erstreckt sich auf Haut, äußere Schleimhäute, Wunden und Geschwürsflächen. Das Ideal eines äußeren Antiseptikums wäre ein, für die Bakterien stark giftiger, für den Organismus unschädlicher, Körper. Diesem Ideal kommt am nächsten das Wasserstoffsuperoxyd. Wasserstoffsuperoxyd ist ein sehr stark desinfizierender und desodorierender Körper; dabei ist es vollkommen ungiftig: es kommt als solches überhaupt nicht zur Resorption, sondern zersetzt sich an der Körperoberfläche zu Wasser und Sauerstoff. Das Wasserstoffsuperoxyd ist aber für empfindliche Schleimhäute, freie Wundflächen etc. nicht frei von Reizwirkung. Immerhin ist es als ein ausgezeichnetes Antiseptikum zu bezeichnen, das die weiteste Verbreitung verdient. — Nach dem Wasserstoffsuperoxyd würde dem Ideal eines Antiseptikums am nächsten kommen das Formaldehyd in wässeriger Lösung („Formol", „Formalin"), das sehr starke antibakterielle Wirkungen besitzt und dabei sehr wenig giftig ist — falls es nicht heftige Reizwirkungen auf Schleimhäute etc. entfaltete. Alle anderen Antiseptika sind mehr oder minder giftig, sowohl die der anorganischen Chemie (Sublimat etc.) wie der organischen Chemie (Phenol etc.). — Zu der äußeren Antisepsis ist noch zu rechnen die Einführung von Desinfizientien in, von außen auf natürlichem Wege zugängliche, Körperhöhlen: in Mundhöhle, Nase, Rachen, Kehlkopf, Magen, Harnröhre, Blase, Scheide, Mastdarm. Eine weitere Gruppe der Antiseptica bilden die Darmantiseptika, die den Inhalt des Darmes desinfizieren, bezw. in der Darmwand angesiedelte Bakterien abtöten, oder wenigstens am Weiterwachsen hindern sollen. — Wir benutzen ferner Antiseptika zur lokalen Behandlung von Bronchien und Lungen, indem wir sie in Dampfform, oder fein zerstäubt, inhalieren lassen. — Eine Art lokaler Anwendung von Antisepticis — allerdings auf dem Umwege durch den ganzen Organismus — ist schließlich die Darreichung von Körpern, die bei der Ausscheidung durch die Niere den Harn aseptisch oder antiseptisch machen, und dadurch bestehende Zersetzungen aufheben und die Blase und Harnwege desinfizieren sollen.

Der mannigfachen lokalen Anwendung von Antisepticis steht gegenüber die Verwendung der Antiseptika zur **inneren Desinfektion**. Man hatte sich früher die Hoffnung gemacht, durch reichliche innere Gaben für die Bakterien stark wirksamer, für den Organismus relativ ungiftiger, Körper eine derartige Anreicherung des Blutes und der Gewebssäfte mit dem Antiseptikum zu erzielen, daß dadurch die, im Körper angesiedelten, Bakterien vernichtet, oder wenigstens an weiterem Wachstum gehindert würden. SOMMERBRODT hatte angegeben, man könne dem Körper so viel Kreosot zuführen, daß in dem Blut eine Konzentration erreicht würde, bei der — nach Versuchen extra corpus — Tuberkelbacillen nicht zu existieren vermöchten. Diese Rechnung hat sich als nicht stichhaltig erwiesen. Die eingeführte Kreosotmenge verteilt sich nicht allein auf das Blut, sondern auch auf die verschiedenen Gewebe; ferner findet die Überführung in das Blut nicht auf einmal, sondern allmählich statt; vor allem beginnt gleichzeitig mit der Resorption auch schon die Ausscheidung durch die Nieren etc., so daß niemals auch nur entfernt eine Konzentration des Kreosots im Blute erreicht wird, wie SOMMERBRODT sie angenommen hatte. — Gleichwohl ist die Grundidee, in den Körpersäften eine möglichst hohe Konzentration an Antiseptikum herzustellen, durchaus richtig. Wird man auch nie eine wirkliche innere Desinfektion erzielen können, so ist es doch berechtigt, eine Wachstumshemmung, sei sie auch noch so gering, anzustreben: mit den abgeschwächten oder der Zahl nach verringerten Bakterien wird der Organismus naturgemäß eher fertig werden, als mit den florid wuchernden. Leider sind Erfolge in dieser Hinsicht gerade bei Tuberkulose bisher absolut nicht erzielt worden. Dagegen hat uns die Empirie verschiedene Mittel kennen gelehrt, die gegenüber den Verursachern gewisser anderer Infektionskrankheiten eine spezifische Wirkung entfalten, so daß wir mit Dosen, die den Gesamtorganismus nicht schädigen, die Krankheitserreger wirksam bekämpfen können. Eine solche „innere Desinfektion“ führen wir durch bei der Behandlung der Malaria, des fieberhaften Gelenkrheumatismus, der Syphilis. Die Erreger des Gelenkrheumatismus wie der Syphilis sind uns unbekannt: daher ist der Mechanismus der Spezifika gegen diese Krankheiten, insbesondere des Quecksilbers bei der chronischen Infektion durch Syphilis, durchaus unklar. Dagegen wissen wir, daß das Chinin bei der Malaria als echtes Antizymotikum wirkt: es verhindert die Entwickelung der im Blute kreisenden Formen des Plasmodium malariae; es ist am sichersten wirksam, wenn es 3—6 Stunden vor dem Eintritt des Anfalles, i. e. vor dem Ausschwärmen der jungen Plasmodiumgeneration, gegeben wird. Durch rigoros durchgeführte Chininbehandlung sämtlicher Malariaerkrankungen einer bestimmten Gegend ist es nach KOCH gelungen, an infizierten Orten die Malaria tatsächlich auszurotten.

Die inneren Antiseptika werden dem Körper entweder vom Magen aus oder durch subkutane bezw. intramuskuläre Einspritzung einverleibt. Neuerdings macht sich das Bestreben geltend, die betreffenden Körper in möglichst konzentrierter Form dem Blut bezw. den Geweben zuzuführen dadurch, daß man sie intravenös einspritzt. Dieses Verfahren erscheint nach den oben gemachten Auseinandersetzungen durchaus berechtigt. Die Injektion in eine Hautvene ist bei genügender Sorgfalt ungefährlich, wie die vielen, in der täglichen Praxis durchgeführten, Einspritzungen erweisen. Intravenöse Einspritzungen von Antisepticis sind vorgenommen worden:

1. Bei Malaria. Nach den Berichten italienischer Ärzte soll die intravenöse Einspritzung von Chininsalzen noch bedeutend sicherer und prompter wirken, als die innere Darreichung von Chinin. Insbesondere wird über günstige Erfolge bei der perniziösen Form der Malaria berichtet.

2. Bei Sepsis. Bei der Ausstreuung von Infektionskeimen auf dem Blutwege („Blutvergiftung") erscheint die intravenöse Injektion von Antisepticis durchaus rationell. Man hat neuerdings mit der intravenösen Injektion von Hydrargyrum colloidale Credé sehr gute Erfahrungen gemacht. Von amerikanischen Ärzten sind Versuche mit intravenöser Injektion von Formalin bei Sepsis gemacht worden. Die Erfolge waren angeblich so günstige, daß die Einführung dieser Methode in einer Anzahl Spitäler beschlossen worden ist.

3. Von italienischer Seite (Baccelli) ist bekanntlich intravenöse Injektion von Sublimat bei Rinderpest empfohlen worden. Versuche mit intravenöser Einspritzung von Antisepticis bei dieser Krankheit zu machen, ist sicher berechtigt, nur erscheint gerade das Sublimat wegen seiner eminenten Giftigkeit als das wenigst hierzu geeignete Mittel.

Für die innere Desinfektion eignen sich selbstverständlich nur chemische Körper, die für den tierischen bezw. menschlichen Organismus sehr wenig, für die Krankheitserreger aber sehr stark giftig sind. Diesen Anforderungen entspricht z. B. das Chinin, das zu mehreren Grammen für den Warmblüter-Organismus unschädlich ist, aber bereits in sehr geringen Konzentrationen Mikroorganismen abtötet. Vielleicht gelingt es der synthetischen Chemie, weitere, als innere Antiseptika verwertbare, Mittel zu entdecken. Vor allem wäre ein Mittel erstrebenswert, das — ähnlich wie Chinin auf die Malariaplasmodien — auf die Tuberkelbacillen wirkte. Freilich ist dann immer noch die Frage offen, ob das Mittel vom Blute aus in genügender Konzentration in das Innere der tuberkulösen Herde wird eindringen können. Immerhin wäre die Auffindung eines, die Tuberkelbacillen in der Blutbahn abtötenden, Mittels als ein großer Gewinn zu begrüßen, da — vorläufig wenigstens — die Gewinnung eines Heilserums gegen Tuberkulose aussichtslos erscheint.

---

## B. Methodologischer Teil.

1. **Ätzwirkung.** Versuche über Ätzwirkung am lebenden Tier haben stets etwas Rohes, Grausames. Man wird selbstverständlich dem Tier die Schmerzen ersparen, indem man am, durch Chloroform oder Morphin betäubten, Tier, oder an, durch Kokain unempfindlich gemachten, Organen operiert. Eine ganze Anzahl Fragen lassen sich aber an totem, bezw. an nicht organisiertem, organischem Material erledigen. Die Ätzgifte wirken auf Eiweiß physikalisch und chemisch verändernd (lösend, fällend, substituierend) ein. Diese Veränderungen lassen sich auf folgende Weise feststellen:

1. Zur Prüfung auf eiweißlösende Eigenschaften benutzt man am besten gekochtes Hühnereiweiß. Man kann auch Blutfibrin, das man durch reichliches Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Äther von Hämoglobin und fettartigen Stoffen befreit hat, anwenden. Man gibt kleine Würfel von koaguliertem Eiweiß bezw. Stückchen von Fibrin in verschieden konzentrierte Lösungen des zu untersuchenden Körpers, und beobachtet, ob — bei gewöhnlicher Temperatur oder im Brutschrank — Lösung erfolgt. Es muß natürlich ausgeschlossen werden, daß bei der Lösung Bakterien- bezw. Fermentwirkung mitspiele. Erweist sich die Substanz als eiweißlösend, so kann man Würfel von Leber und Nierengewebe, Muskelfleisch, Stücke von Schleimhaut oder Haut, ev. von behaarter Haut, in die Lösung bringen und beobachten, wie sich dieselbe bezüglich ihres Lösungsvermögens gegenüber Zellen der parenchymatösen Organe, Muskelsubstanz, Bindegewebe, Hornsubstanz verhält.

2. Zu Versuchen über eiweißfällende Wirkung benutzt man verdünntes Hühnereiweiß oder auch Blutserum. Das letztere gewinnt man aus spontan gerinnendem Blut, durch Auspressenlassen des Blutkuchens, oder durch Zentrifugieren von defibriniertem Blut.

Hühnereiweiß verdünnt man im Verhältnis 1 : 10 mit Wasser. Innige Mischung von Eiweiß und Wasser erreicht man am besten durch einen Schneeschlager, wie er im Haushalt gebraucht wird. Die Eiweißlösung koliert man durch ein Leinentuch.

Man stellt zwei Reihen von Versuchen an: Man läßt

a) je 2 Tropfen (= 0,1 ccm) Eiweiß in reichliche Mengen (je 10 ccm) Lösung der zu untersuchenden Substanz,

b) je 2 Tropfen (= 0,1 ccm) Lösung in reichliche Mengen (je 10 ccm) Eiweißlösung eintropfen, und beobachtet, bei welcher Konzentration Eiweißfällung auftritt, bezw. ob Wiederlösung des Gerinnsels in dem Überschuß des Eiweiß- oder Fällungsmittels eintritt.

3. Wird weder Eiweiß gelöst noch gefällt, und hat man gleichwohl Grund anzunehmen, daß der zu prüfende Körper chemisch verändernd auf Eiweiß einwirkt (Anlagerung, Substituierung etc.), so muß man das Reaktionsprodukt einer eingehenden physikalischen und chemischen Analyse unterziehen. Hierbei ist in erster Linie die Gerinnungstemperatur, die Ausfällbarkeit durch Salze, das Diffusionsvermögen, das optische Verhalten (Drehung des polarisierten Lichtes) zu prüfen.

Hat man sich überzeugt, daß man einen, Eiweiß chemisch verändernden, Körper vor sich hat, so prüft man die Ätzwirkung zunächst an totem Gewebe: frischem Leichenmaterial von Tier und Mensch. Man wird hierbei verschiedene Gewebsteile prüfen: Augenbindehaut und Cornea, Mund-, Magen-, Darmschleimhaut, äußere Haut.

Zuletzt wird man — falls überhaupt noch nötig (i. e. wenn die Ätzwirkung an totem Material nicht unzweifelhaft zu erweisen ist) — Versuche am lebenden Tier anstellen. Hierzu eignet sich von äußeren Organen am besten das Kaninchenohr und -Auge. Am Kaninchenohr kann man das Ätzmittel entweder auf kleine, durch einen flachen Scherenschnitt bloßgelegte, Gewebsflächen oder auf die intakte Haut des Ohres anwenden. Das Kaninchenohr besteht aus sehr resistentem Gewebe; umgekehrt kann man als sehr zartes Versuchsobjekt die Augenbindehaut oder die Cornea des Kaninchens benutzen. (Vor dem Versuche kokaini-

siert man das Auge, nach dem Versuche streut man Orthoform ein.) Praktisch wichtig kann schließlich ein Ätzversuch am Magendarmkanal werden. Man gibt die zu untersuchende Substanz — entweder in passend gewählter Lösung, oder, wenn sie unlöslich ist, in Emulsion mit Gummi arabicum — in den Magen und untersucht nach einer bestimmten Zeit (1—12—24 St.) die Wirkung auf Magen und Darm. Substanzen, die den Magen unverletzt lassen, können doch noch im Dünndarm (infolge Spaltung durch den pankreatischen bezw. Darmsaft) schädlich wirken. Versuche über innere Ätzwirkung wird man naturgemäß am betäubten Tiere machen: am besten wird man das Tier behufs Einführung des Ätzmittels chloroformieren oder ätherisieren und dann in Morphiumnarkose halten. Bei Kaninchen hat man zu bedenken, daß der Magen stets angefüllt ist. Bei Grünfütterung enthält der Magen selbst nach mehrtägigem Hunger immer noch reichliche grüne Futtermassen. Will man diese herausbefördern, dann gebe man durch 7 Tage hindurch gekochten Reis oder eingeweichte Semmel als Nahrung. Wenn man dann mehrere Tage hungern läßt, kann man den Magen relativ leer bekommen.

2. **Adstringierende Wirkung.** Bei der Untersuchung der adstringierenden Wirkung hat man zu berücksichtigen: 1) die Verminderung des Lumens der Gefäße; 2) die Beeinflussung der Transsudation aus den Gefäßen; 3) die Beeinflussung der Leukocytenauswanderung. Man wird daher Versuche sowohl an normalem wie an, künstlich in Entzündung versetztem, Gewebe anstellen. Zur Beobachtung der adstringierenden Wirkung eignen sich am besten durchsichtige Gewebsteile mit reichlicher Gefäßversorgung. Vor allem ist das Mesenterium der Darmschlingen (oder auch das Netz) geeignet. Am bequemsten sind zu derartigen Versuchen Frösche zu verwenden. Man hat früher für die Versuche die Tiere meist kurarisiert. Dabei läuft man jedoch die Gefahr, daß, wenn die Dosis um ein weniges zu hoch genommen ist, durch das Kurare das Herz geschädigt, und dadurch die Blutbewegung beeinträchtigt wird. Ich habe daher folgendes Verfahren gewählt: Ich enthirne den Frosch und durchschneide beide Plexus ischiadici; dadurch ist der Frosch fast völlig immobilisiert. Die noch bewegungsfähigen Vorderbeine werden durch starke Stecknadeln auf dem Froschbrettchen befestigt. Das letztere ist für die mikroskopische Beobachtung des Mesenterialkreislaufes in folgender Weise hergerichtet: (Man stellt es sich am einfachsten selbst mit der Laubsäge dar.) Es besitzt eine Größe von ca. 20 : 15 cm. Es trägt in der Mitte der einen Längsseite einen halbkreisförmigen Ausschnitt, der an die Stativsäule angepaßt ist. Genau unter dem Objektiv des Mikroskopes wird eine, ca. 1,5 cm im Durchmesser haltende, Öffnung ausgebohrt oder ausgesägt. Durch dieselbe wird ein, das Niveau des Brettes um ca. 1 cm überragender, ausgebohrter Kork mit einem Lumen von ca. 0,75 cm Durchmesser gesteckt. Über dieses Lumen wird das Mesenterium einer Darmschlinge gebreitet, die nach seitlicher Öffnung der Bauchwand des Frosches hervorgezogen wird. Bei der Lagerung der Darmschlinge hat man darauf zu achten, daß der Stiel des Mesenteriums nicht gedreht, sowie, daß das Mesenterium nicht gezerrt oder geknickt wird. Man lagert die rechte Bauchwand des Frosches nahe an den emporstehenden Kork an und schiebt eventuell zwischen Kork und Bauchwand einen, mit 0,6 % NaCl-Lösung getränkten, kleinen Wattebausch. Die, über die Korköffnung gezogene, Darmschlinge steckt man an den Korkrand mit kurzen Stecknadeln oder Schweinsborsten

fest, und zwar sticht man dieselben nicht senkrecht, sondern schräg seitlich ein, damit man die Bewegung der Objektive am Revolverstativ nicht behindere. Das obere Korkende wird zweckmäßig mit einer Feile nach außen abgerundet. Es ist nicht nötig, in das Korklumen ein Glasscheibchen einzuführen, ja nicht einmal zweckmäßig, weil dasselbe leicht getrübt wird. Die Mesenterialschlinge muß beständig feucht gehalten werden. Zu diesem Zweck schneidet man ein Dreieck aus Fließpapier und bedeckt damit das Abdomen des Frosches so, daß die Spitze des Dreiecks auf die Wurzel der herausgezogenen Mesenteriumfalte zu liegen kommt. Auf das Fließpapier legt man einen kleinen Wattebausch, den man durch Auftropfen von 0,6 % Kochsalzlösung feucht erhält. Man beobachtet nun bei ca. 60facher Vergrößerung, ob in Arterien, Venen und Kapillaren normaler, lebhafter Blutstrom herrscht. Man sucht sich eine Stelle aus, an der man gleichzeitig eine kleine Arterie, eine Vene und eine Anzahl Kapillaren bequem ins Auge fassen kann, und fixiert das Froschbrett durch Halter an dem Objekttisch. Dann setzt man in das Mikroskop ein Okular mit Meßvorrichtung ein. Solche liefern in sehr praktischer Form die Firma Leitz (hier ist die Skala in einem Okular unverrückbar befestigt) sowie Seibert (hier ist die Skala in einem, in einem besonderen Okular angebrachten, Schlitz zu verschieben). Man stellt nun das Okular mit der Meßskala so, daß man das Lumen der Arterie, Vene oder Kapillare durch zwei Skalenteile scharf begrenzt sieht, und mißt. Eine, dem Mikroskop beigegebene, Tabelle gibt an, wieviel Mikren bei Anwendung der verschiedenen Objektive je ein Skalenteil des Okularmeßapparates entspricht. Man beginne nun mit der Prüfung des zu untersuchenden Körpers nicht sofort, sondern warte zunächst mindestens 10 Min., und versichere sich, daß in der letzten Hälfte dieser Zeit das Lumen des Gefäßes unverändert geblieben. Dann träufle man mehrmals je 1 Tropfen 0,6 % NaCl-Lösung auf das Mesenterium. Bleibt hierbei das Lumen der Gefäße das gleiche, der Blutstrom ungehindert, so kann man mit dem Versuche beginnen.

Untersuchungen über adstringierende Wirkung an entzündetem Gewebe stellt man am besten gleichfalls am Mesenterium des Frosches an. Die Entzündung kann man auf verschiedenem Wege herbeiführen: so z. B. durch Freiliegenlassen des Mesenteriums bei ungenügender Berieselung: Es bildet sich schon hierdurch allein — nach dem berühmten Versuche Cohnheims — Entzündung aus. Man kann ferner Entzündung herbeiführen durch Applikation schädigender Substanzen, z. B. durch Aufträufelung von 0,1 % Sublimatlösung, die man später sorgfältig durch Wasser wieder wegspült. Ist die Entzündung in lebhaftem Gange: sind Arterien und Venen stark erweitert, ist die Strömung in denselben verlangsamt, ist die Randschicht des Blutstroms in den Arterien und namentlich in den Venen von einer ununterbrochenen Schicht von weißen Blutkörperchen eingenommen, und treten diese allerorten in großer Zahl aus den Venen und Kapillaren in das umgebende Gewebe über, so beginnt man mit der Berieselung mit dem Adstringens. Daraufhin verengern sich die Arterien und Venen, in den Arterien werden die Leukocyten von der Gefäßwandinnenfläche losgerissen und gelangen in die zentraler gelegenen Stromschichten; in den Venen und Kapillaren bleibt die Randstellung der Leukocyten meist bestehen. Es findet nunmehr aber keine Auswanderung der Leukocyten mehr statt. Die weißen Blutkörperchen bleiben an der Venenwand aufgereiht oder liegen in großer Zahl in den Kapillaren, aber keines schickt mehr Ausläufer durch die Gefäßwand oder tritt durch

dieselbe hindurch. Die, bereits in das Gewebe ausgewanderten, Leukocyten ziehen ihre Ausläufer ein, verlieren ihre polymorphe Gestalt, werden kugelig und dabei stark lichtbrechend. Das entzündete Gewebe erscheint dadurch heller. Solange man mit der Berieselung mit dem Adstringens fortfährt, ist die Leukocytenauswanderung suspendiert. Natürlich darf man die Konzentration nicht zu hoch nehmen, weil sonst an Stelle der adstringierenden Wirkung „Reizwirkung", i. e. Schädigung der Gewebszellen und der Gefäßwand eintritt, die zu Nekrobiose der Zellen bezw. zu vermehrter Entzündung führt.

3. **Antiseptische Wirkung**. Bei der Untersuchung der Wirkung von Antisepticis hat man zu unterscheiden zwischen Wachstumshemmung und Abtötung von Bakterien. Wichtig sind ferner Versuche über Desodoration, sowie über praktische Desinfektion von Händen, Instrumenten, Verbandstücken. Um exakte, vergleichbare Resultate zu erhalten, ist es notwendig, mit gleich zusammengesetzten Nährböden, unter strengster Asepsis und unter Verwendung von Reinkulturen bestimmter, und zwar normal virulenter, Bakterien zu arbeiten.

Zur ersten Orientierung, ob ein chemischer Körper überhaupt antiseptische Wirkung entfalte, empfehle ich folgenden, scheinbar rohen, in Wirklichkeit aber sehr instruktiven Versuch: Man nimmt Streifen von Muskelfleisch, wälzt dieselben in Zimmerschmutz, schneidet sie in kleine Stücke, und bringt dieselben in Reagenzröhrchen mit je 10 ccm 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 %, 0,05 %, 0,01 %, 0,005 %, 0,001 % Lösung der zu untersuchenden Substanz, nebst Kontrolle. Die Röhrchen bringt man in den Brutschrank bei 37° C. Nach 24 Stunden ist die Kontrolle stark getrübt und zeigt fürchterlichen Gestank. Man konstatiert dann leicht — durch Auge und Geruch — bei welcher Konzentration Bakterienwachstum bezw. Fäulnis völlig aufgehoben erscheint. — In dem Zimmerschmutz sind mannigfache Arten von Bakterien, insbesondere Fäulnisbakterien, enthalten. Unter diesen sind außerordentlich resistente Formen. Eine Lösung, die die Entwickelung aller dieser, zum Teil sehr widerstandsfähigen, Keime vollständig verhindert, ist sicher als eine antiseptisch wirksame zu bezeichnen. Der Versuch lehrt gleichzeitig, zwischen welchen Grenzen die niedrigste, Wachstumshemmung bewirkende, Konzentration zu suchen ist (z. B. zwischen 5 % und 1 %, oder 0,5 % und 0,1 % oder ähnlich.)

In analoger, einfacher Weise kann man Versuche über *Desodorierung* anstellen. Man setzt eine größere Anzahl Proberöhrchen mit je 10 ccm Wasser und kleinen Stückchen infizierten Fleisches bei 37° C an. Nachdem (in 24 bezw. 48 Stnnden) Fäulnis mit lebhafter Gestanksentwickelung eingetreten ist, setzt man zu den einzelnen Proben 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % etc. des zu untersuchenden Körpers zu und beobachtet, ob und in welcher Zeit der Geruch verschwindet.

Zu exakten, insbesondere zu vergleichenden, Versuchen wird man die üblichen Nährböden (in steriler Form) und Reinkulturen von bestimmten Bakterienarten verwenden. Zu den Versuchen empfehlen sich am meisten solche Arten, die an jedem Orte leicht für Untersuchungszwecke erhältlich sind, und die in ihrer Widerstandsfähigkeit gegen chemische und physikalische Einflüsse wenig schwanken. Selbstverständlich kann und soll man zwecks eingehender Untersuchung eines Einzelkörpers die Wirkung auf möglichst viele und verschiedenartige Bakterienarten studieren. Oder es kann im einzelnen Falle wünschenswert er-

scheinen, die Wirkung einer Substanz gegen eine ganz bestimmte Bakterienart (Diphtherie, Typhus, Cholera, Tuberkulose) besonders genau zu prüfen. Zwecks allgemeiner Prüfung als Antiseptikum schlage ich aber vor, in erster Linie regelmäßig das Verhalten gegen Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus pyocyaneus zu untersuchen. Die Bacillen des gelben und des blauen Eiters sind, neben den Streptokokken, die wichtigsten in praxi in Betracht kommenden, allgemein verbreiteten Wundinfektionserreger. Sie variieren in ihren Lebenseigenschaften (Wachstumsfähigkeit, Resistenz etc.) weniger als viele andere pathogene Keime. Sie sind schließlich überall erhältlich, und sind aus diesem Grunde am häufigsten (neben Milzbrand) zu Versuchen über antibakterielle Wirkung verwendet worden. Mit Milzbrandbacillen einen, in bakteriologischen Arbeiten nicht völlig gewandten, Praktikanten in einem nicht bakteriologischen Institut arbeiten zu lassen, halte ich für bedenklich. Ich lasse Praktikanten regelmäßig Staphylococcus und Pyocyaneus benutzen. Die Kulturen verschafft man sich am besten aus einem bakteriologischen Institut, das sich ja in jedem größeren Ort befindet; und zwar erbittet man zweckmäßig frisch abgeimpfte Agarkulturen, die man auf 1—2 Tage in den Brutschrank stellt. Will man die Stammkulturen länger aufbewahren, so hat man sie vor Licht zu schützen: volles Tageslicht oder gar Sonnenlicht macht die Kulturen allmählich absterben. Von den Stammkulturen impft man alle 7—14 Tage ab, um stets frische, lebensfähige Kulturen zu besitzen.

Zu Kulturversuchen verwendet man bekanntlich hauptsächlich Nährbouillon, Nährgelatine und Nähragar.

1. Nährbouillon: Ein Nährboden von allgemeinster Verwendungsfähigkeit ist in einfachster Weise nach folgendem Rezept herzustellen (HÜPPE)*):

| | |
|---|---|
| Pepton | 30,0 |
| Traubenzucker | 5,0 |
| LIEBIGS Fleischextrakt | 1,0 |
| Leitungswasser | ad 1000,0 |

Das Pepton wird unter Erwärmen und Umrühren gelöst. Sodann wird so viel $Na_2CO_3$ zugefügt, bis die Lösung schwach alkalisch reagiert. Hierauf wird filtriert und das Filtrat in einem mit Watte verschlossenen Kolben 1 Stunde lang in strömendem Wasserdampf sterilisiert. Mit diesem Nährboden kann man eine große Zahl praktischer und theoretischer Untersuchungen an Staphylococcus und Pyocyaneus vornehmen.

Das KOCHsche Rezept zur Herstellung hellgelber, wasserklarer Bouillon von bestem Nährwert lautet**): 500 g fettarmes gehacktes Rind- oder Pferdefleisch (am besten Pferdeherz) werden mit 1000 ccm Wasser im Emailtopf auf freier Flamme $^1/_2$ Stunde lang gekocht, filtriert, das Filtrat (= Fleischbrühe) auf 1000 gebracht, 10,0 Pepton und 5,0 Kochsalz hinzugesetzt, in den Dampftopf bis zur Lösung hineingestellt, dann das Ganze in folgender Weise neutralisert: Man nimmt eine Probe von 10 ccm und titriert, unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator, mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, bis Rötung eintritt. Hat man x ccm verbraucht, so setzt man zu der ganzen zu neutralisierenden Nährbodenmenge von 1000 ccm 10 · x ccm Normalnatronlauge hinzu.

2. Nährgelatine. Man erhält Nährgelatine, indem man zu 1000 ccm Nährbouillon (s. u. 1) 100 g feine weiße Gelatine zusetzt, unter Erwärmen

*) HÜPPE, Die Methoden der Bakterienforschung, V. Aufl., Wiesbaden 1891.
**) LEHMANN, Die Methoden der praktischen Hygiene, II. Aufl., Wiesbaden 1901.

im Dampftopf zur Lösung bringt, mit $Na_2CO_3$ oder Normalnatronlauge (s. oben) neutralisiert und dann filtriert. Zum Filtrieren braucht man einen Warmwassertrichter. Man kann auch Nährgelatine (oder Nähragar) filtrieren und gleichzeitig sterilisieren, indem man einem 1 l-Kolben einen großen Filtertrichter aufsetzt, die warme Nährgelatine oder Nähragar in letzteren einschüttet, und das Ganze in den Dampfsterilisationsapparat bringt. Von der fertigen Nährgelatine bringt man je 10 ccm in reine Reagenzgläser, verschließt mit Watte, läßt erkalten, und sterilisiert dann 1 Stunde lang in strömendem Wasserdampf; oder besser, man sterilisiert „fraktioniert“: man bringt die Röhrchen an 3 aufeinander folgenden Tagen je 20 Minuten in strömenden Wasserdampf, während man sie in der Zwischenzeit bei 22° C im Brutschrank hält. Durch letzteres erreicht man, daß, durch die erste (bezw. zweite) Sterilisation etwa nicht abgetötete, widerstandsfähige Keime (Sporen) auswachsen. Die ausgewachsenen Bakterien sind aber viel leichter als die Sporen zu vernichten, was durch die zweite und dritte Sterilisation geschieht. Man darf Gelatinelösungen nicht durch zu lange Zeit ununterbrochen kochend erhalten, weil sonst bekanntlich die Leimlösung die Fähigkeit zu gelatinieren verliert. — 10 % Nährgelatine schmilzt bei wenig über 24° C. Man muß die Kulturen daher bei 22—24° C halten.

3. Nähragar. Zu 1000 ccm Nährbouillon (s. u. 1) werden 10 g feinst zerschnittenen Agars (Kohlehydrat aus ostasiatischen Fukoideen) zugesetzt, 12 Stunden quellen gelassen und dann auf freier Flamme bis zu vollständiger Lösung erhitzt, mit $Na_2CO_3$ oder NaOH neutralisiert (s. oben), mittels Heißwassertrichters, oder besser im Dampfsterilisationsapparat filtriert, zu 10 ccm in Reagenzröhrchen gefüllt und 1 Sunde lang sterilisiert.

Die Versuche über wachstumshemmende Wirkung stellt man in folgender Weise an: Man macht sich zweckmäßig zur bequemen Herstellung von Verdünnungen eine Ausgangslösung, z. B. von 10 Proz. (i. e. man löst 10 g Substanz in 90 ccm Nährlösung und ergänzt mit Nährlösung zu 100). Von dieser Ausgangslösung macht man sich (mit Nährbouillon) passende Verdünnungen: z. B. 1 % ,0,75 %, 0,5 %, 0,25 %, 0,1 % etc. etc., und füllt in je zwei Reagenzgläser je 10 ccm der betreffenden Verdünnungen. Ehe man einfüllt, hat man die Proberöhrchen sorgfältig zu etikettieren. Hat man die ganze Serie der Verdünnungen fertig, so schließt man die Gläser mit Watte, fügt zwei Kontrollgläser mit je 10 ccm reinen Nährbodens hinzu und sterilisiert das Ganze 1 Stunde im Dampfsterilisierungsapparat. Nach dem Erkalten impft man eine Serie mit Staphylococcus, die andere mit Pyocyaneus. Die geimpften Bouillonröhrchen stellt man in den Brutschrank bei 37° C. Nach 24, 48, 72 Stunden wird konstatiert, ob Wachstum: i. e. Trübung — bei Pyocyaneus Trübung mit Grünfärbung — eingetreten ist. Die Grünfärbung bei Pyocyaneus ist ein gutes Erkennungszeichen, wenn durch den Zusatz des Antiseptikums (z. B. von Lysol) Trübung der Nährbouillon eingetreten ist. Ist man im Einzelfalle nicht sicher im klaren, ob eine vorhandene Trübung durch Bakterien verursacht ist, so kann man dies durch mikroskopische Untersuchung entscheiden. Der Geübte wird schon durch Betrachtung eines frischen Präparates (ohne Färbung) bei genügend starker Vergrößerung die Bakterien erkennen. Sicherer kann man dies durch Färbung des Präparates mit einem Universal-Bakterien-Färbemittel (1 % Lösung von Fuchsin in Aq. dest., oder Lösung von 1 g Methylenblau in 1000 ccm $^1/_{10}$ % Kalilauge). Man verteilt mit einer Platinöse einen

Tropfen der Kulturflüssigkeit auf einem Objektträger, schwenkt den letzteren durch die Luft, um die Bakterien anzutrocknen, zieht zur Beschleunigung der Antrocknung auch wohl den Objektträger mehrmals durch die Flamme (wobei aber der Objektträger auf der Unterseite nicht wärmer werden darf, als man mit dem fühlenden Finger gut ertragen kann). Dann gießt man eine geringe Menge des Färbemittels über das Präparat, erwärmt eventuell ganz leicht über der Flamme, spült mit Leitungswasser ab, trocknet den Objektträger durch Schwenken und leichtes Erwärmen (das Trocknen kann man sehr beschleunigen, wenn man über den erwärmten Objektträger hinbläst) und untersucht mit Immersion. Man hat sich zu hüten, daß man nicht etwa feinste Tröpfchen des Nährsubstrates für Staphylokokken etc. hält.

Ist die zu untersuchende Substanz nicht hitzebeständig, darf man sie also nicht mit dem Nährboden zusammen sterilisieren, so verfährt man folgendermaßen: Man füllt in eine genügend große Zahl Reagenzröhrchen genau je 10 ccm Nährbouillon und sterilisiert. Dann macht man sich eine ziemlich konzentrierte (10 %$_0$ oder 20 %$_0$) Lösung der zu untersuchenden Substanz in Aq. dest. Von dieser fügt man je 1 . . 2 . . 4 . . 10 . . . 20 Tpf. zu je 10 ccm Nährlösung zu. Hat man eine 10 % Lösung gewählt, so enthalten 20 Tpf. (= 1 ccm) 0,1 g, 2 Tpf. 0,01 g des Antiseptikums. Man erhält also durch Zufügen von 1 . . 2 . . 4 . . 10 . . . 20 Tpf. zu je 10 ccm Nährbouillon eine 0,05 % . . 0,1 % . . 0,2 % . . 0,5 % . . . 1 % Lösung des Antiseptikums. Man muß das Tropfglas, aus dem man die 10 % Lösung austropfen läßt, so wählen, daß 20 Tpf. = 1 ccm sind (bei wässerigen Lösungen sind tatsächlich 20 Tpf. meist = 1 ccm); ev. muß man die Tropfen kalibrieren, indem man z. B. 100 Tropfen in einen, in $^1/_{10}$ ccm geteilten, trockenen Meßcylinder eintropfen läßt, und konstatiert, wieviel Kubikcentimetern die 100 Tpf. entsprechen. Die Tropfen soll man immer bei senkrechter Haltung des Tropfglases mit stets gleicher Geschwindigkeit abfallen lassen.

Ist die zu untersuchende Substanz in Wasser bezw. Nährbouillon nicht löslich, so benutzt man entweder schräge Gelatine- oder Agarnährböden in Röhrchen, oder die gleichen Nährböden in flachen („Petrischen“) Schalen und bestreut dieselben mit der Substanz; oder man bringt die letztere, feinst gepulvert, in flüssig gemachtem Agar oder Gelatine durch intensives Schütteln in möglichst gleichmäßige Verteilung, impft das Gemisch (das natürlich nicht wärmer sein darf als 40° C) und bringt die Röhrchen in Eismischung, wodurch die Gelatine bezw. der Agar rasch, ehe die festen Teilchen sich absetzen, erstarrt; oder man schüttet die Mischung in sterile Petri-Schalen, die in Eiswasser stehen.

Neben den Versuchen über wachstumshemmende Wirkung sind stets Versuche über Bakterien abtötende Wirkung anzustellen. Zu diesem Zwecke imprägniert man feste Körper mit Bakterien, bringt sie auf 1 . . 2 . . 5 . . . 10 etc. Min. in die zu untersuchende Lösung, spült sie in sterilem Wasser ab und versenkt sie sodann in Nährlösung. Man benutzt am bequemsten Seidenfäden zu diesen Versuchen. Weiße entfettete Seide wird in 1 cm lange Stücke geschnitten; dieselben werden in Fließpapier eingewickelt und 1 Std. lang in strömendem Wasserdampf sterilisiert. Dann wird eine Aufschwemmung von Staphylokokken oder Pyocyaneusbacillen bereitet. Zu diesem Zwecke gießt man unter Beobachtung strengster Asepsis (unter ausschließlicher Benutzung sterilisierter Gefäße) 3 ccm sterilen Wassers auf eine reich entwickelte schräge Agarkultur, kratzt mit der Platinöse die Bakterien von der Agaroberfläche ab und

gießt die erhaltene Bakterienemulsion in ein steriles Schälchen. Man kann auch eine größere Menge sterilen Wassers (z. B. 10 ccm) in ein erstes, die erhaltene Bakterienemulsion in ein zweites und eventuell in ein drittes Agarkulturröhrchen übergießen, und erhält dadurch eine größere Menge Bakterienaufschwemmung. Man kann die Seidenfäden übrigens auch in eine wohlentwickelte Bouillonkultur von Staphylococcus oder Pyocyaneus bringen. Die Seidenfäden werden in der Bakterienaufschwemmung umhergeschwenkt und gut verteilt, so daß jeder einzelne sich mit zahllosen Keimen imprägniert. Dann werden die Fäden mit ausgeglühter feiner Pincette herausgenommen und auf steriles Fließpapier gebracht, damit sie trocknen. (Man legt zweckmäßig PETRI-Schalen mit Scheiben Fließpapier aus und sterilisiert sie; auf das Fließpapier bringt man — gut verteilt — die Bakterien-imprägnierten Seidenfäden und stellt die Schalen, vor Licht geschützt, auf 12 Std. in einen Schwefelsäure-Exsiccator.) Indessen hat man sich eine passende Lösung des zu untersuchenden Körpers (5 % . . 1 % . . 0,5 % . . 0,1 % etc.) angefertigt und dieselbe in einer flachen Schale sterilisiert (bezw. über freier Flamme aufgekocht). Weiß man, daß die Substanz stark antiseptisch ist, oder ist die Substanz flüchtig bezw. nicht hitzebeständig, so wird das Sterilisieren unterlassen, aber natürlich gleichwohl mit möglichster Asepsis die Lösung hergestellt. Man legt nun mit ausgeglühter Pincette eine größere Zahl Seidenfäden (10—20 Stück) auf einen Punkt auf dem Fließpapier zusammen, so daß man sie gleichzeitig fassen kann, und bringt dieselben in einem gegebenen Moment in die zu untersuchende Lösung, in die man sie sofort untertaucht und gut verteilt. Nach genau 1 . . 2 . . 5 . . . 10 etc. Minuten werden einige Fäden gleichzeitig herausgenommen, in sterilem Wasser abgespült und darauf in sterile Nährbouillon gebracht. Es ist notwendig, die Fäden in dem sterilen Wasser sorgfältig ab- und durchzuspülen, damit nicht an denselben mechanisch Spuren des Antiseptikums hängen bleiben, die dann mit auf den Nährboden übertragen werden. (In dem sterilen Wasser können die Fäden beliebig lange, 10 Min. — $^1/_2$ Std. etc., bleiben.) Das Abspülen der verschiedenen, 1 . . 2 . . 5 . . . 10 etc. Min. lang behandelten, Fäden darf man nicht in demselben sterilen Wasser vornehmen; denn es wäre möglich, daß von den, durch 1 Min. langes Verweilen nicht abgetöteten, Bakterien sich einzelne ablösten, in dem Wasser verteilten und an die später hineingebrachten Fäden sich anhefteten. Man muß deshalb zum Abspülen jeder neuen Serie von Seidenfäden ein neues Gefäß mit sterilem Wasser bereit halten. Man wird gut tun, zu den Versuchen über keimtötende Wirkung (wie bei allen aseptisch anzustellenden Versuchen) alle Gebrauchsgegenstände (PETRI-Schalen, Reagenzröhrchen, Fließpapier etc. ferner Gefäße mit sterilem Wasser (mit Fließpapier zu bedeckende kleine weite Glasgefäße) sowie Röhrchen mit Nährbouillon etc. etc.) in großer Überzahl zu sterilisieren. — Es ist zweckmäßig, zu jedem Versuch nicht nur 1, sondern gleichzeitig mehrere Seidenfäden zu benutzen und mit denselben nicht 1, sondern 2 oder 3 Bouillonröhrchen zu beschicken. Stets sind 1 oder 2 Kontrollröhrchen mit Bakterien-imprägnierten Seidenfäden, die gleich lange wie die anderen Fäden in sterilem Wasser verweilt haben, zu impfen. Nach 24 . . 48 . . 72 Std. wird beobachtet, in welchem Röhrchen Wachstum eingetreten ist. Sehr zweckmäßig ist es, zu den Versuchen den Bacillus pyocyaneus zu benutzen, weil man denselben an der Grünfärbung der Kulturflüssigkeit leicht erkennt und ihn von, durch ein Mißgeschick beim Arbeiten eingedrungenen, Bakterien unterscheiden kann.

Die Seidenfädenmethode erfordert sehr sorgfältiges Arbeiten. Es muß durchaus vermieden werden, daß neben den Seidenfäden ein fremder Keim in die Nährflüssigkeit gelange, weil ein einziger Keim Trübung der Bouillon hervorrufen kann. — Es sind aber noch zwei weitere Einwände gegen die Methode zu machen. Die Seidenfäden imprägnieren sich bei dem Einlegen in das Antiseptikum mit diesem. Sie werden zwar nachher mit sterilem Wasser ausgewaschen; manche Stoffe haften aber so fest an, daß sie hierbei nicht völlig entfernt werden können. Das ist z. B. bei Sublimat der Fall. Es wird dann eine, wenn auch minimale, Menge mit dem Seidenfaden auf den Nährboden übertragen, und diese kleine Menge kann genügen (namentlich bei festem Nährboden), um das Auswachsen der Bakterien zu verhindern. Man erhält daher für die keimtötende Wirkung falsche Werte; tatsächlich hat sich dieselbe für Sublimat z. B. viel geringer erwiesen, als sie durch die Seidenfädenmethode ermittelt war. Es hat daher GEPPERT ein Verfahren eingeführt, durch das das Sublimat bis auf den letzten Rest aus den Testproben entfernt wird. Dies geschieht durch chemische Ausfällung. Durch Zusatz von überschüssigem Schwefelammonium wird alles $HgCl_2$ in unwirksames, weil unlösliches, HgS übergeführt; es wird also auch kein $HgCl_2$ in den Nährboden mitübertragen, und man erhält jetzt richtige Werte für die keimtötende Wirkung. Das Verfahren ist natürlich nur anwendbar in solchen Fällen, in denen das Desinfektionsmittel tatsächlich absolut unwirksam gemacht wird, und das Ausfällungsmittel selbst keinerlei schädigende Wirkungen auf die Bakterien besitzt. Es ist daher verwendbar für Metalle, die durch Schwefelammonium, nicht aber für solche, die nur durch Schwefelwasserstoff gefällt werden, weil der $SH_2$ ein starkes Protoplasma- (also auch Bakterien-)Gift ist; — es ist ferner nicht anwendbar für zahllose organische Substanzen, die mit indifferenten Körpern keine unwirksamen Verbindungen eingehen. Es ist übrigens auch nicht nötig für solche Antiseptika, die sich durch $H_2O$ leicht auswaschen lassen. Hier ist die Seidenfädenmethode durchaus berechtigt und gibt, für die Beurteilung der praktischen Verwendbarkeit eines Antiseptikums maßgebende, Resultate.

Die Seidenfädenmethode ist aber gewissermaßen eine „Alles- oder Nichts-Methode“. Wenn an dem, mit dem Antiseptikum behandelten, Seidenfaden auch nur ein einziger Keim lebend geblieben ist, so genügt dieser, um in der Nährbouillon Trübung hervorzurufen. Erhalten wir z. B. nach 5 Min. langer Einwirkung einer 1 % Formaldehydlösung auf, mit Pyocyaneus imprägnierte, Seidenfäden in keinem der beschickten Bouillonröhrchen Trübung bezw. Grünfärbung, so sind durch das Antiseptikum in der betreffenden Zeit alle Bakterien abgetötet worden. Die Röhrchen werden aber getrübt, sowie auch nur ein einziges Bakterium am Leben geblieben ist. Eine feinere Beurteilung der Wirkungsintensität gestattet die Methode nicht: sie läßt nicht erkennen, ob in einem bestimmten Falle z. B. 50 . . 75 . . 90 . . . 99 Proz. der vorhandenen Keime abgetötet, die übrigen erhalten geblieben sind. — Für die praktische Beurteilung eines Desinficiens wird die „Alles- oder Nichts-Methode“ durchaus genügen; für manche wissenschaftliche Probleme reicht sie nicht aus, z. B. für die, im Kapitel I mitgeteilten, Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Ionisation und antiseptischer Wirkung eines Elektrolyten. Durch PAUL und KRÖNIG ist eine andere Methode ersonnen worden, die die Wirkung eines Antiseptikums nach der quantitativen Seite mit beträchtlicher Genauigkeit festzustellen erlaubt. Die Methode

ist in der kleinen Brochüre von PAUL: „Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel“ (Berlin 1901) eingehend begründet und geschildert*). PAUL stellt folgende Grundsätze für die Wertbestimmung eines Desinficiens auf:

1. Die, für eine vergleichende Versuchsweise benutzten, Bakterien müssen gleiche Widerstandsfähigkeit haben.

2. Die Anzahl der, zu den einzelnen Versuchen verwendeten, Bakterien muß annähernd die gleiche sein.

3 Die Bakterien müssen in die desinfizierenden Lösungen gebracht werden, ohne daß etwas von dem Nährsubstrat, auf dem sie gezüchtet wurden, mitübertragen wird.

4. Nach der Einwirkung der desinfizierenden Mittel müssen die Bakterien wieder möglichst vollständig von diesen befreit werden.

5. Die Bakterien müssen, nachdem sie der Einwirkung der desinfizierenden Lösungen ausgesetzt wurden, auf gleichen Mengen desselben günstigen Nährbodens, bei gleicher Temperatur, wenn möglich beim Optimum, zum Wachstum gebracht werden.

6. Die Zahl der noch entwickelungsfähig gebliebenen Bakterien muß (nach Ablauf stets gleicher Zeit) festgestellt werden. Aus diesem Grunde können nur feste Nährböden benutzt werden.

7. Die Desinfektionslösungen müssen während der Einwirkung stets die gleiche Temperatur haben.

8. Bei wissenschaftlichen Untersuchungen sollen die Wirkungen nicht nach gewichtsprozentisch gleichen, sondern nach äquimolekularen Lösungen verglichen werden.

Das Prinzip der PAULschen Versuchsanordnung ist folgendes: Von den Bakterien wird eine wässerige Aufschwemmung bereitet, und diese nach dem Filtrieren an sorgfältig gereinigte, böhmische Tariergranaten angetrocknet. Eine gewisse Menge dieser, mit Bakterien beschickten, Granaten bringt man in die, auf einer bestimmten Temperatur gehaltene, Desinfektionslösung, nimmt eine gewisse Anzahl Granaten nach verschiedenen, passend gewählten, Zeitabschnitten heraus und befreit sie (scil. wo dies angängig ist) durch Behandeln mit geeigneten Chemikalien von anhängendem Desinficiens. Nach nochmaligem Abspülen mit Wasser werden die Granaten in Reagenzgläschen energisch mit etwas Wasser geschüttelt, wobei die Bakterien von den Granaten losgesprengt werden; hierauf mischt man die, so erhaltene, wässerige Bakterienaufschwemmung mit einem, bei 40—42° C gelösten, festen Nährboden (Nähragar), gießt in PETRIsche Schalen aus und stellt nach gewissen Zeitabschnitten die Zahl der bei 37° C entwickelten Kolonien fest.

Zum Ankleben der Bakterien verwendet also PAUL — als das geeignetste Objekt — kleine rohe böhmische Granaten von bestimmter, gleichmäßiger Größe (die Gleichmäßigkeit erhält man durch Aussieben mittels zweier passender Siebe). Die Granaten werden wiederholt mit einer Mischung von 1 Volumen Salzsäure und 3 Volumina Wasser ausgekocht, anhaltend mit Wasser geschüttelt, bis dieses vollkommen klar abläuft, dann mit Alkohol, Äther und wieder Alkohol unter Umschütteln gewaschen, mit destilliertem Wasser abgespült, an einem staubfreien Ort getrocknet und schließlich in einem ERLENMEYER-Kolben durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen

*) Vergl. auch PAUL und KRÖNIG, Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. XXV, p. 34.

auf 200° im Trockenschrank sterilisiert. — Die sterilisierten Granaten werden hierauf mit einer wässerigen Bakterienaufschwemmung beschickt. Man verwendet üppig gewachsene Kulturen von Staphylococcus pyogenes aureus oder Bacillus pyocyaneus — ev. Milzbrandsporen (s. d. citierte Schrift von PAUL) auf schräg erstarrtem Agar. Die Kultur wird mit einigen Kubikcentimetern sterilen Wassers bedeckt und mit einer Platinnadel losgekratzt. Auf 3 Agarkulturen gibt man im ganzen 10 ccm sterilen Wassers, vereinigt dann die Kulturaufschwemmungen und filtriert dieselben durch ein, mit Wasser angefeuchtetes, steriles Filter, wobei die Bakterien leicht hindurchgehen, während mitabgestreifte Partikel von Nährboden zurückgehalten werden. Zu allen diesen, wie auch den folgenden Arbeiten darf nur sterilisiertes Geräte, sterilisiertes Wasser etc. benutzt werden. Das Sterilisieren der Apparate geschieht entweder in strömendem Wasserdampf (1 Std. lang, von Beginn des Ausströmens des Dampfes an gerechnet) oder im Trockenschrank ($^1/_2$ Std. lang bei 180—200° C). — In die Bakterienaufschwemmung werden die sterilisierten gereinigten Granaten gegeben und eine Zeit lang geschüttelt. Die Granaten haben, wenn sie sorgfältig vor jeder Berührung mit fettigen Stoffen geschützt worden sind, die, für unsere Versuche sehr günstige, Eigenschaft, sich beim Eintauchen in Wasser und wässerige Lösungen oder Aufschwemmungen sofort gleichmäßig zu benetzen. Nach dem Schütteln nimmt man die Granaten mit einer Pincette mit Platinarmen heraus und läßt gut abtropfen. (Man kann behufs bequemer Manipulation die Granaten in einen sterilen, enghalsigen Trichter schütten, diesen mit einer Glasschale bedecken und das Wasser abtropfen lassen). Sodann bringt man die Granaten auf ein ausgeglühtes Nickeldrahtnetz und trocknet sie durch ca. 12 Std. über konz. Schwefelsäure oder gekörntem, entwässertem Chlorcalcium. Längeres Trocknen ist zu vermeiden, weil vegetative Formen durch zu scharfes Trocknen leicht abgetötet werden. Sie sind ferner vor direktem Sonnenlicht zu schützen. Man bewahrt die, mit Bakterien imprägnierten, Granaten an dunklem, kühlem Ort (z. B. im Eisschrank) auf. Granaten mit vegetativen Formen sind am besten frisch zu bereiten. Über 1 Woche alte Staphylokokken- etc. Granaten sind nicht zu brauchen. Die präparierten Granaten werden in die zu untersuchende Lösung gebracht. Will man den Desinfektionsversuch bei ganz bestimmter Temperatur anstellen (z. B. 18° oder 25° C), so bedient man sich des, in Kap. I beschriebenen, OSTWALDschen Thermostaten. Für jeden einzelnen Versuch benutzt man, wenn man eine große Genauigkeit erzielen will, je 30 Granaten. Dieselben werden (am besten auf einem Platin- oder Nickelsiebchen) in die Desinfektionsflüssigkeit gebracht und nach einer bestimmten Zeit (z. B. 5 Min.) gleichzeitig mittels des Siebchens herausgehoben. Sodann kommen die Granaten in die, das Desinficiens neutralisierende, Lösung (aus $HgCl_2$ z. B. in 0,3 % $SHNH_4$), falls eine solche überhaupt anwendbar ist, und aus dieser in steriles Wasser; oder sie kommen von vornherein in eine reichliche Menge sterilen Wassers. Event. ist das Wasser ein- oder zweimal zu wechseln, um die letzten Reste des Desinficiens fortzunehmen. Die Granaten kommen nunmehr in Röhrchen mit sterilem Wasser, in denen sie kräftig längere Zeit geschüttelt werden, wodurch die, ihnen anhaftenden, Keime losgesprengt werden: Man bringt je 5 Stück Granaten in Probierröhrchen mit je 3 ccm sterilen Wassers; sämtliche Probierröhrchen derselben Reihe werden sodann gleichzeitig in ein Drahtkörbchen gebracht und hierauf 3 Min. energisch geschüttelt, wobei aber die Flüssigkeit nicht bis zum Wattepfropfen gelangen darf, weil hierdurch

zahlreiche Bakterien dem Versuche entzogen würden. Zu der so erhaltenen Bakterienaufschwemmung fügt man 10 ccm, durch Erwärmen gelösten und dann auf 42° C abgekühlten, Nähragars, mischt gut durch und gießt die Mischung (ohne die Granaten) in PETRIsche Schalen. Die Mischung der 3 ccm Bakteriensuspension mit den 10 ccm verflüssigten Agars macht oft Schwierigkeiten. Der Agar muß vollständig verflüssigt sein (es darf sich beim Ausgießen im Inneren nicht ein unverflüssigter Kern zeigen); er darf aber natürlich beim Mischen nicht über 42° C warm sein, weil sonst die Bakterien geschädigt werden. Er darf aber auch nicht unter 40° C abkühlen, weil er sonst gerinnt. Diesen Schwierigkeiten begegnet man am besten dadurch, daß man den Agar durch $^1/_2$ stünd. Aufenthalt im Wasserbad löst und dann auf mindestens 3 Std. in einen kleinen Thermostaten (z. B. einen Paraffinofen), der auf 42° C eingestellt ist, bringt, oder daß man die Agarröhrchen aus dem Dampfsterilisationsapparat direkt in den Thermostaten von 42° C überführt. Die PETRIschalen müssen sämtlich gleich sein, einen wagerechten Boden besitzen und bei dem Eingießen auf genau wagerechter Unterlage stehen, damit die eingegossene Agarschicht bei dem Erstarren überall die gleiche Dicke erhält. Zur Aufsaugung des, am Deckel sich bildenden, Kondenswassers legt man zwischen Schale und Deckel sterilisierte Filtrierpapierscheiben ein. Die Schalen werden in den Brutschrank gebracht und nach 24, 48, 72 Std. die Kolonien gezählt. Die Zählung wird mit dem WOLFFHÜGELschen Zählapparat vorgenommen: Man legt über die PERTIschale eine Glastafel, die in quadratische Felder eingeteilt ist, und bestimmt, ev. unter Zuhilfenahme einer Lupe, wieviel Keime sich in 1 qcm befinden.

Die Granatmethode bietet ein elegantes und genügend sicheres Hilfsmittel, um die Wirkung von Desinfizientien bezw. den Einfluß der Desinfektionszeit bei einer Versuchsreihe zu bestimmen. Dadurch zeichnet sich die Methode vor der, oben geschilderten, Seidenfädenmethode aus. Sie ist etwas umständlicher als diese und erfordert exaktestes Arbeiten, ergibt aber sehr befriedigende Resultate. Auf den, mit der gleichen Bakterienemulsion benetzten, Granaten von gleicher Oberfläche trocknet annähernd die gleiche Zahl Individuen an; kleine Abweichungen werden dadurch ausgeglichen, daß man zu jeder anzulegenden Kultur 5 Granaten verwendet, und daß man gleichzeitig je 6 Kulturen anlegt. Wie nicht anders zu erwarten, schwankt zwar die Zahl der, in den einzelnen Kulturen wachsenden, Kolonien, doch gleichen sich diese Schwankungen bei den 6 Kulturen so gut aus, daß die Mittelzahlen mit der Zunahme der Desinfektionszeit regelmäßig abnehmen.

Will man Versuche über „innere Antisepsis“ anstellen, so kann man in folgender Weise verfahren. Man infiziert ein Tier (z. B. Kaninchen) mit einer Bakterienart, die im Gefäßsystem des Tieres sich vermehrt und verbreitet (z. B. Milzbrand, Kaninchenseptikämie). Man infiziert am besten von einer größeren Ohrvene (z. B. der Randvene) aus; die Haut über derselben wird gründlich desinfiziert, mit einem flachen Scherenschnitt die Oberhaut abgetragen, die Nadel einer sterilen PRAVAZ-Spritze in die Vene eingestochen und eine Aufschwemmung der Bakterien injiziert. Man kann dann entweder gleich nach der Infektion oder, nachdem erst die Bakterien sich reichlich vermehrt haben (z. B. nach 12, 24, 48 etc. Std.), das zu untersuchende Antiseptikum intravenös einspritzen, entweder gleichfalls von einer Ohrvene aus oder durch die Vena jugularis. Vorher muß natürlich festgestellt werden, welche Wirkungen das Antiseptikum an sich auf den Organismus entfaltet, ins-

besondere auch, welchen Einfluß die zu injizierenden Dosen bezw. Konzentrationen auf Herz, Gefäßsystem und Blut haben.

---

## C. Spezieller Teil.

### 1. Cauteria.

1. Wasserentziehende Salze. Ätzwirkung kann, wie im „Allgemeinen Teile" dieses Kapitels auseinandergesetzt wurde, durch Wasserentziehung durch Neutralsalze herbeigeführt werden. So wirkt konzentrierte Chlornatriumlösung auf bloßliegendes Gewebe bezw. empfindliche Schleimhäute ätzend. Die Ätzwirkung geht dem Wasseranziehungsvermögen parallel, das auch für die Fällung der Eiweißkörper bestimmend ist. Die genauen Zahlen für die eiweißfällende Wirkung der Salze der Alkalien und Erdalkalien sind in Kap. I (S. 90 ff.) mitgeteilt.

2. Halogene. Die Halogene wirken ätzend durch grob-chemische Veränderungen der, das Protoplasma zusammensetzenden, Bestandteile. Am heftigsten wirkt das gasförmige Chlor, dann das flüssige, leicht verdampfende, Brom, dann das feste, auch noch sehr hohe Dampfspannung zeigende, Jod. In stark verdünnten Lösungen ist das Verhältnis bezüglich der schädigenden Wirkung auf Nerven, Muskeln, Flimmerzellen ein anderes (s. Kap. I S. 96 ff.).

3. Säuren. Säuren wirken ätzend teils durch Salzbildung, Acidalbuminbildung, teils durch Eiweißfällung. Eiweißfällend wirken die anorganischen Säuren außer der Normalphosphorsäure ($PO_4 H_3$), von den organischen Säuren die halogen-substituierten Fettsäuren (Trichloressigsäure), die Gerbsäure, die Salicylsulfosäure, sowie die Nukleinsäure, Taurocholsäure, Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion*). In schwachen Konzentrationen wirken die Säuren in Bezug auf allgemeine Zellschädigung zum Teil entsprechend ihrem Gehalt an freien Wasserstoffionen (so die anorganischen Säuren); zum Teil lassen sie eine solche Gesetzmäßigkeit nicht erkennen (viele organische Säuren — vgl. Kap. I S. 105). Die niederen Fettsäuren wirken Eiweiß (zum Teil auch Hornsubstanzen) auflösend, und dadurch (zum Teil auch auf die äußere Haut) ätzend.

4. Alkalien. Die Alkalien wirken teils eiweißfällend, teils eiweißlösend, teils salzbildend. Durch Einwirkung von Alkalien können sämtliche native Eiweißkörper unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Einwirkung auch unter Austritt von Schwefel, in eine neue Modifikation, Alkalialbuminat, übergeführt werden**). Läßt man Ätzkali in Substanz oder als starke Lauge auf eine konzentrierte Eiweißlösung (Blutserum oder Eiereiweiß) einwirken, so kann man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende, Gallerte („Lieberkühns festes Alkalialbuminat") erhalten. Durch Einwirkung von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweißlösungen entstehen Lösungen von Alkalialbuminat. — Die Ätzalkalien wirken Hornsubstanzen (Epidermis etc.)

*) Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie, IV. Aufl. Wiesbaden 1899. p. 26.

**) Hammarsten, a. a. O. 31.

auflösend, verätzen daher auch die äußere Haut. — In schwachen Konzentrationen wirkt Kalilauge stärker schädigend als Natronlauge (s. Kap. I S. 96). Kohlensaures Natrium und kohlensaures Kalium wirken, obwohl sie vollständig gesättigte Salze darstellen, stark ätzend nach Art der Alkalien, weil in ihnen eine sehr starke Base mit einer sehr schwachen Säure gepaart ist; $K_2CO_3$ wirkt stärker schädigend als $Na_2CO_3$. — $NaHCO_3$ und $KHCO_3$ wirken nicht mehr ätzend.

5. Schwermetallsalze. Die Salze der Schwermetalle wirken eiweißfällend und deshalb ätzend. Die genauen Konzentrationen, in denen sie auf eine bestimmte Eiweißverbindung (z. B. Eierglobulin) fällend oder auf ein bestimmtes Gewebe (z. B. Conjunctiva oder Cornea des Kaninchenauges) ätzend wirken, sind bisher systematisch nicht bestimmt worden. Es liegen nur einige diesbezügliche Versuche von Schütz und von Heinz vor. Die Eiweißniederschläge durch das Metallsalz sind teils derb (wie bei $AgNO_3$), teils wenig fest und zerfließlich (wie bei Chlorcalcium); auch hierüber fehlen systematische Untersuchungen.

Über die Fällung bezw. Gerinnselbildung in einer eiweißreichen Flüssigkeit, dem Blut, habe ich einige Versuche angestellt[3]):

Argentum nitricum: Eben beginnende Gerinnselbildung bei $^1/_4$ % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 2 % Lösung. Bildung fester Gerinnsel bei 10 % Lösung.

Cuprum sulfuricum: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei $^1/_2$ % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 2 % Lösung. Auch bei konzentrierter Lösung nur Bildung von lockeren Niederschlägen, nicht von festen, zusammenhängenden Gerinnseln.

Zincum sulfuricum: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei 1 % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 5 % Lösung. Auch bei konzentrierter Lösung keine Bildung fester Gerinnsel.

Plumbum aceticum: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei 2 % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 5 % Lösung. Auch bei konzentrierter Lösung keine Bildung fester Gerinnsel.

Sublimat: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei $^1/_4$ % Lösung Deutliche Gerinnselbildung bei 1 % Lösung. Auch bei konzentrierter Lösung keine Bildung fester Gerinnsel.

Ferrum sesquichloratum: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei $^1/_2$ % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 1 % Lösung. Bildung fester Gerinnsel bei 5 % Lösung.

Acidum tannicum: Eben wahrnehmbare Gerinnselbildung bei 1 % Lösung. Deutliche Gerinnselbildung bei 5 % Lösung. Bildung kompakter Gerinnsel bei 10 % Lösung.

Über die Konzentrationen von Metallsalzlösungen, die Trübung des Mesenteriums vom Frosch verursachen, s. unten bei der Schilderung der adstringierenden Wirkung der Metallsalze.

Schütz[4]) bestimmte die niedrigsten Konzentrationen von Schwermetallsalzen (und Tannin), die eben noch verdünntes Hühnereiweiß fällten. Dieselben betrugen für

| | | |
|---|---|---|
| Silbernitrat . . . . | 0,001 | % |
| Eisenchlorid . . . . | 0,001 | „ |
| Alaun . . . . . . | 0,002 | „ |
| Schwefefsaures Zink . | 0,0025 | „ |
| Schwefelsaures Kupfer | 0,0025 | „ |
| Essigsaures Blei . . | 0,0025 | „ |
| Tannin . . . . . . | 0,005 | „ |

6. Organische Verbindungen. Von den organischen Verbindungen wirkt eine Anzahl eiweißfällend; aber auch solche, die keine Niederschläge in eiweißhaltigen Flüssigkeiten hervorrufen, können ätzend wirken, indem sie mit verschiedenen Bestandteilen des Protoplasmas chemische (lösliche) Verbindungen eingehen, wodurch das Leben der Zelle sofort unterbrochen wird. — Von den aliphatischen Verbindungen wirken nicht substituierte Kohlenwasserstoffe auf Eiweiß nicht ein (sind mit wässerigen Eiweißlösungen im allgemeinen nicht mischbar). Alkohol fällt Eiweiß und wirkt dadurch (und durch Wasserentziehung) ätzend. Die Ätzwirkung auf Mund und Magenschleimhaut beginnt bei 70 Proz. Alkoholgehalt. (Andere Schleimhäute bezw. freiliegendes Gewebe sind empfindlicher.) — Die niederen Aldehyde wirken ätzend, Formaldehyd bildet mit Eiweiß eine Verbindung, Protogen (BLUM)*). Acetaldehyd ätzt in 5 % Lösung**). — Ketone (Aceton) wirken in konzentrierten Lösungen bezw. pur ebenfalls ätzend; bei innerlicher Darreichung werden Magen und Darm viel stärker angegriffen als von Alkohol; bei der Sektion finden sich hochgradige Rötung und Schwellung, auch Blutungen in der Mukosa***). — Benzol ist mit Eiweißlösung nicht mischbar; ebenso verhält sich die größte Zahl der substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffe. — Karbolsäure wirkt zu 5 Proz. eiweißfällend, daher ätzend; es verätzt nicht nur Schleimhäute, sondern auch die äußere Haut. Die Dihydroxybenzole wirken viel weniger ätzend, am wenigsten das Resorcin, so daß man dasselbe innerlich geben kann. Die Kresole wirken ätzend, wie die Karbolsäure. Von den Trihydroxybenzolen wirkt die Pyrogallussäure stärker ätzend bezw. reizend als das Phloroglucin. Die Pikrinsäure (Trinitrophenol) wirkt in stärkeren Konzentrationen eiweißfällend. — Über die eiweißfällende Wirkung der aromatischen Alkohole, Aldehyde, Ketone ist nichts bekannt; sie wirken wohl alle in unverdünntem Zustand stark reizend, aber kaum ätzend (sie sind übrigens zum großen Teil mit Wasser bezw. wässerigen Eiweißlösungen nicht mischbar). — Benzoesäure und Salicylsäure fällen Eiweiß nicht (sie sind in Wasser nur sehr wenig löslich); Salicylsulfosäure (in Wasser leicht löslich) fällt dagegen Eiweiß.

## 2. Adstringentia.

Bei der adstringierenden Wirkung hat man, wie im „Allgemeinen Teile" ausgeführt wurde, zu unterscheiden zwischen Gefäßwirkung, Einwirkung auf die Diapedese und Beeinflussung der Sekretion bezw. Transsudation.

Eine genauere Prüfung der Gefäßwirkung der Adstringentien unternahm zuerst ROSENSTIRN [5]). Derselbe untersuchte die Wirkung auf die Gefäße des bloßgelegten Froschmesenteriums. Er kam dabei zu folgenden Resultaten: Argentum nitricum und Plumbum aceticum bewirkten eine prompte Zusammenziehung der Gefäße; Liquor ferri sesquichlorati wirkte nur in styptischen Gaben schwach verengernd auf die Gefäße; die Versuche mit Alaun gaben kein eindeutiges Resultat; Gerbsäure bewirkte nicht Gefäßverengerung, sondern Gefäßerweiterung. ROSENSTIRN hat aber die Adstringentien in Konzentrationen angewandt,

*) HAMMARSTEN a. a. O., S. 33.
**) KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, Jena 1899, S. 462.
***) KUNKEL a. a. O., S. 482.

die sehr bald eine Schädigung der Gewebe, der Gefäße, des Blutes herbeiführen mußten. So wurden bei Versuchen mit Argentum nitricum 3, 5 und 10 % Lösungen angewandt, bei Tannin 10 % und gesättigte Lösung; bei Plumbum aceticum 50 % Lösung; bei Liquor ferri sesquichlorati 50 % Lösung; bei Alaun 10 % Lösung. In der Tat trat bei fast allen Versuchen in kurzer Zeit Verschlechterung der Zirkulation, Gerinnung des Blutes, Trübung des Mesenteriums ein.

Die von ROSENSTIRN erhaltenen Resultate wurden im allgemeinen von FIKENTSCHER [6]) bestätigt. Aber auch FIKENTSCHER stellte seine Versuche mit zu starken Konzentrationen an. Bei Tannin sah er, wie ROSENSTIRN, nur Gefäßerweiterung: er benutzte (nachdem er 1 % Lösung von Tannin unwirksam gefunden) 5, 10 und 20 % Lösungen; er sah ebenfalls in wenigen Minuten Störungen der Zirkulation eintreten.

Ich habe systematische Untersuchungen über die Wirkung verschieden konzentrierter Lösungen von Adstringentien, insbesondere von schwachen Konzentrationen (wie sie in der Praxis angewendet werden) am Mesenterium von (durch Zerstörung des Gehirns und Durchschneidung der Plexus ischiadici immobilisierten) Fröschen angestellt [3]).

Acidum tannicum bewirkt zu 0,05—0,25 Proz. deutliche Gefäßverengerung. 0,5—1 % und stärkere Lösungen bewirken, nach kurz vorübergehender Verengerung, Erweiterung. Je stärker die Konzentration, desto schneller macht die Verengerung der dann um so bedeutenderen Erweiterung Platz; bei stärksten Konzentrationen geht die Verengerung so rasch vorüber, daß sie der Beobachtung leicht entgehen kann. Lösungen über 5 Proz. verursachen schwere Schädigung des Gewebes: Trübung des Mesenteriums und Stillstand der Zirkulation in den Kapillaren.

Alaun bewirkt in Konzentrationen von 0,05—0,5 Proz. Gefäßverengerung. Auf 1 % und stärkere Lösungen tritt, nach kurz vorübergehender Verengerung, Erweiterung ein. 5 % Lösung schädigt das Gewebe noch nicht sichtbar. Erst auf Anwendung gesättigter Alaunlösung tritt Schädigung der Zirkulation und Trübung des Mesenteriums ein.

Plumbum aceticum bewirkt in 0,01—1 % Lösungen Gefäßverengerung. Die Wirkung ist eine stärkere als bei Tannin und Alaun; am intensivsten ist sie bei Anwendung von 0,5—1 % Lösungen, die häufig das Lumen kleiner Arterien völlig verschwinden machen. Bei Lösungen über 1 % kommt die, bei Tannin und Alaun bereits erwähnte, durch eine kurzdauernde Verengerung eingeleitete, Erweiterung. 5 % Lösung bewirkt bereits Trübung des Mesenteriums und Stocken der Zirkulation.

Zincum sulfuricum bewirkt in 0,01—0,5 % Lösungen prompte Gefäßverengerung. Auf 0,1—0,5 % Lösung tritt häufig maximale Gefäßverengerung ein (Verschwinden des Lumens bei kleinen Arterien). Konzentrationen von 1 Proz. aufwärts machen Gefäßerweiterung, der eine flüchtige Verengerung vorangeht. 10 % Lösung bewirkt Trübung des Mesenteriums und Schlechtwerden der Zirkulation.

Cuprum sulfuricum bewirkt in Konzentrationen von 0,05—1 Proz. Gefäßverengerung; von Konzentrationen über 1 Proz. schließliche Gefäßerweiterung. 5 % Lösung wirkt schädigend auf die Gewebe. Die Verengerung ist weniger bedeutend als bei Plumbum aceticum und Zincum sulfuricum.

Ferrum sesquichloratum wirkt in Konzentrationen von 0,05 bis 1 Proz. prompt verengernd auf die Gefäße; in stärkeren Konzentrationen

bewirkt es, nach vorübergehender Verengerung, Erweiterung. Schon bei $2^1/_2$ %, sehr rasch bei 5 % Lösung tritt Gerinnung in den Kapillaren ein.

Argentum nitricum ist ein sehr kräftiges Adstringens. Die Verengerung der Gefäße beginnt bei 0,01 Proz. Auf 0,1—1 % Lösungen verengern sich die Arterien häufig maximal. Auch stärkere Konzentrationen bewirken nicht, wie bei den bisher aufgeführten Körpern, Gefäßerweiterung, sondern nur Verengerung. Dies kommt daher, daß durch stärkere Lösungen das Gefäßrohr starr, unnachgiebig gemacht wird. 1 % Lösung bewirkt bereits starke Trübung des Mesenteriums und Stillstand in den Kapillaren.

Sublimat wirkt schon in Lösungen von 0,005 Proz. an verengernd auf die Gefäße. Die Wirkung steigert sich mit der Zunahme der Konzentration. 0,1 % Lösung bewirkt, durch kurzdauernde Verengerung eingeleitete, Erweiterung. 0,1 % Lösung wirkt bereits schädigend auf die Gewebe.

Ich stellte weiter Versuche an dem, künstlich in Entzündung versetzten, Mesenterium des Frosches an. Die Entzündung wird angehalten (die Auswanderung der Leukocyten wird sistiert) durch 0,005 % Sublimat, 0,05 % Argentum nitricum, 0,1 % Zincum sulfuricum, Plumbum aceticum, Cuprum sulfuricum, Ferrum sesquichloratum, Tannin und Alaun. Die Hemmung der Leukocytenauswanderung ist sicher nicht dadurch bedingt, daß die, der Innenwand der Gefäße anliegenden, weißen Blutkörperchen von dem Adstringens getroffen und gleichsam gelähmt werden: denn es dringen nur minimalste Mengen von dem Adstringens in das Gefäß hinein, und diese werden außerdem sofort von dem strömenden Plasma aufgenommen und hinweggeführt. (Leukocyten dagegen, die bereits außerhalb der Gefäße liegen, die also von dem Adstringens getroffen werden, werden gelähmt; sie nehmen kugelförmige Gestalt an und erscheinen scharf konturiert.) Durch die Adstringentien wird vielmehr eine Änderung der Gefäßwand herbeigeführt, und zwar betrifft diese Änderung in erster Linie die Kittsubstanz der Endothelien, durch die ja hauptsächlich die Durchwanderung der Leukocyten erfolgt. Die Affinität der Adstringentien zu der Kittsubstanz ist bei Argentum nitricum (unter Einwirkung des Lichtes) ad oculos zu demonstrieren.

PEKELHARING[7]) hat den Einfluß von Chinin, Eukalyptol, Salicylsäure, Karbolsäure auf die entzündete Gefäßwand studiert. Bei Aufträufelung von Chininlösung auf das Mesenterium bezw. die Zunge des Frosches hatte ZAHN Verengerung der Venen, APPERT Erweiterung der Arterien wie Venen und Beschleunigung der Zirkulation gesehen. (Innere Verabreichung von Chinin verschlechtert die Zirkulation, bewirkt Verlangsamung des Blutstromes, Verengerung der Arterien, Erweiterung der Venen.) PEKELHARING fand bei Berieselung des entzündeten Froschmesenteriums mit 0,05 % Lösung von Chininum hydrochloricum Beschleunigung des Blutstromes, Verengerung der Venen, und, mit derselben gleichzeitige, Erweiterung der Arterien. Zuweilen, besonders bei längerer Zirkulation, erweiterten sich auch die Venen, anstatt sich zu verengern. Die Diapedese der weißen Blutkörperchen war nicht ganz aufgehoben.

Bei der Einwirkung von Eukalyptoldampf sah BINZ eine Vene des entzündeten Froschmesenteriums sich allmählich erweitern. PEKELHARING fand Erweiterung der Arterien; in einem Fall Verengerung der Venen, in einem zweiten Erweiterung derselben (aber geringer als die der Arterien). Die Diapedese der Leukocyten hörte fast gänzlich auf.

Salicylsäure (1 Teil gesättigte Salicylsäurelösung: 9 Teilen 0,5 % NaCl-Lösung) bewirkte Erweiterung der Arterien und absolute oder relative Verengerung der Venen. Die Auswanderung der Blutkörperchen war sistiert.

Karbolsäure (1 Teil in 1600 Teilen 0,5 % NaCl-Lösung) bewirkte Verengerung der Arterien, so daß die freigelegte Darmschlinge sehr blaß wurde; zuweilen erfolgte aber Erweiterung. Die Emigration von Leukocyten war fast völlig aufgehoben.

Ähnliche Versuche wie PEKELHARING hat DISSELHORST angestellt; er kam aber dabei zu anderen Resultaten[3]).

Karbolsäure (1 : 1600) bewirkte gleichzeitige Erweiterung von Arterien und Venen, Verringerung der Emigration, nach längerer Einwirkung Zirkulationsstörungen.

Eukalyptoldämpfe riefen neben beträchtlicher Erweiterung der Arterien zugleich Erweiterung der Venen hervor.

Salicylsäure (1 Teil gesättigte Lösung : 9 Teilen 0,5 % NaCl-Lösung) wirkte erweiternd auf Arterien wie auf Venen, hemmte die Leukocytenauswanderung und wirkte schädigend auf das Gewebe wie auf die ausgewanderten Leukocyten.

Sublimat (1 : 10000—15000) bewirkte Verengerung der Arterien neben konstanter Erweiterung der Venen. Emigration trat unter der $HgCl_2$-Berieselung nicht auf; die emigrierten Leukocyten starben rasch ab; die Bindegewebszellen zeigten auffallend plastisches Hervortreten der Kerne.

Chinin (0,05 Chininum sulfuricum: 100 Teilen 0,5 % NaCl-Lösung) bewirkte meist nicht unerhebliche, zuweilen regelmäßig fortschreitende, Erweiterung der Venen neben geringer, kaum nennenswerter, Erweiterung der Arterien. Die Emigration von Leukocyten wird eine beträchtliche Zeit hintangehalten, aber auf die Dauer nicht ganz verhindert.

Nach DISSELHORST wirken also Chinin, Karbol, Salicyl, Sublimat erweiternd auf die Venen. Eukalyptol und Sublimat wirken gegensätzlich: Bei ersterem erweitern sich die Arterien, während die Venen sich verengern, bei $HgCl_2$ ist das Umgekehrte der Fall. Darnach wirken die Arzneikörper jeder in seiner Art spezifisch auf die Gefäßwand. — Die Erweiterung der Venen begünstigt die Randstellung der Leukocyten. Daß Diapedese derselben trotzdem nicht erfolgt, liegt nach DISSELHORST daran, daß die untersuchten Stoffe die entzündlich affizierte Gefäßwand verändern.

Die örtliche sekretionshemmende Wirkung der Adstringentien hat SCHÜTZ an der sezernierenden Froschhaut studiert[4]).

SCHÜTZ verfuhr in folgender Weise: Der Frosch wurde auf einem Froschbrett, den Bauch nach oben, gefesselt, die Haut von Brust und Unterleib sorgfältig getrocknet, und hierauf auf die eine Bauchhälfte die Lösung der zu untersuchenden Substanz mit einem Pinsel aufgetragen. Nach 10 Min. wurde die ganze Brustfläche mit destilliertem Wasser abgespült, mit Filtrierpapier sorgfältig abgetrocknet, und dann der gefesselte Frosch in eine feuchte Kammer gebracht. In dieser tritt die Sekretion meist schon spontan in Form feinster Tröpfchen auf, so daß die Fläche wie bethaut erscheint; später werden die Tröpfchen größer und fließen zu einer mehr oder minder reichlichen Flüssigkeitsschicht zusammen. Unterschiede in der Quantität des Sekretes an den beiden Unterleibshälften lassen sich leicht erkennen. Am geeignetsten zu den Versuchen ist

Rana temporaria, und zwar am besten frisch gefangene Sommerfrösche. Wenn nicht schon spontan Sekretion in der feuchten Kammer erfolgt, so kann man dieselbe künstlich hervorrufen, indem man 1 Tpf. Senföl in die Kammer bringt.

Nach den Versuchen von SCHÜTZ wirken sekretionsbeschränkend: Schwefelsaures Kupfer, essigsaures Kupfer (10%), Eisenchlorid, Quecksilberchlorid, basisch essigsaures Blei, Zinkchlorid (1%), Zinkacetat (10%), Zinnchlorid, schwefelsaures Nickel, Kobaltchlorür, schwefelsaures Manganoxydul, Chlorcadmium, basisch salpetersaures Wismut (in Substanz), Platinchlorid, saures Kaliumphosphat (10%), Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure (3%), Borsäure (4%), Essigsäure, Ameisensäure, Weinsäure.

Die meisten der untersuchten Stoffe wirken eiweißfällend, so daß eine Beziehung zwischen der eiweißfällenden und der adstringierenden Wirkung anzunehmen ist. Eine Ausnahme stellen nur Chromalaun und Pikrinsäure dar, die zwar in relativ verdünnter Lösung eiweißfällend wirken, aber keine Sekretionsverminderung bewirken, sowie Chlorcalcium und Chlorbaryum, die, obgleich sie in verdünnter Lösung keine eiweißfällende Kraft besitzen, deutlich sekretionshemmend wirken.

Phenol und Salicylsäure riefen in gesättigter wässeriger Lösung (i. e. 5% bezw. $^1/_3$%) Steigerung der Sekretion an der Applikationsstelle hervor; wurden sie jedoch in Substanz aufgetragen, so blieb die Sekretion nachher an dieser Stelle aus.

Für eine Anzahl von Substanzen bestimmte SCHÜTZ die niedrigsten Konzentrationen, die noch deutliche Sekretionsverminderung hervorriefen:

| | |
|---|---|
| Tannin . . . . | 0,05% |
| Alaun . . . . | 0,06 „ |
| Sublimat. . . . | 0,1 „ |
| Salzsäure . . . | 0,12 „ |
| Bleiacetat . . . | 0,22 „ |
| Silbernitrat . . . | 0,25 „ |
| Schwefelsäure . . | 0,5 „ |
| Eisenchlorid . . | 0,5 „ |
| Kupfersulfat . . | 0,6 „ |
| Zinksulfat . . . | 0,6 „ |
| Essigsäure . . . | 0,8 „ |
| Weinsäure . . . | 4,0 „ |

Die sekretionshemmenden Stoffe üben ihre Wirkung unmittelbar auf die Drüsenepithelien aus: sie wirken auch nach Nervendurchschneidung, sowie nach Ausschaltung der Zirkulation; bei mikroskopischer Untersuchung (Fällung der Metalle durch $SH_2$ oder $SHNH_4$) findet man die Stoffe durch die Drüsenmündung in das Drüsenlumen, und selbst in die Drüsenzellen, eingedrungen.

## 3. Antiseptika.

Die ersten, mit exakten Methoden durchgeführten, Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung chemischer Körper stammen von R. KOCH[9]). KOCH unterscheidet zwischen antiseptischer und desinfizierender Wirkung. Unter ersterer versteht er die wachstums-

hemmende, unter letzterer die keimtötende Wirkung chemischer Substanzen. KOCH stellte seine Untersuchungen an Reinkulturen bestimmter Bakterien, und zwar hauptsächlich an Milzbrandbakterien, an. Er unterschied bei der Prüfung der keimtötenden Wirkung scharf zwischen der Wirkung auf sporenhaltiges und auf sporenfreies Material. Die wichtigen Resultate seiner klassischen Untersuchungen sind in Bd. 1 der „Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte" niedergelegt.

Die Versuche über Wachstumshemmung wurden an Milzbrandbacillen angestellt; die Resultate gelten also nur für diese Bakterienart. Als Nährflüssigkeit, der die Antiseptika zugesetzt wurden, diente Rinderblutserum oder Fleischextrakt- (0,5 %) Pepton- (1 %) Lösung. Die erhaltenen Zahlen gelten nur für die angewandten oder höchstens für ganz ähnlich zusammengesetzte Nährflüssigkeiten, da ein abweichender Gehalt an Eiweißstoffen, Salzen etc. auf die Wirkung des Desinfektionsmittels von größtem Einfluß ist. Dieser Einfluß ist um so größer, je größer die chemische Affinität des zu untersuchenden Körpers zu jenen Stoffen ist, weil dann ein um so größerer Anteil des Antiseptikums festgelegt und der Einwirkung auf die Bakterien entzogen wird. So wirkt z. B. Jod in einer eiweißarmen, neutralen Nährlösung sehr stark entwickelungshemmend (bezw. keimtötend); in einem eiweißreichen, alkalischen Substrat wird dagegen ein großer Teil oder gar das ganze Jod gebunden und erweist sich dann die gleiche Jodkonzentration als schwach oder gar nicht wirksam. Wie bei den Halogenen, ist auch bei den Schwermetallen die entwickelungshemmende Wirkung stark von dem Gehalt der Nährflüssigkeit an Eiweißstoffen und Salzen bedingt. Stoffe, die zu Eiweißkörpern etc. keine chemische Affinität haben, wie z. B. ätherische Öle und viele andere organische Verbindungen, äußern auch in eiweißreichen Nährböden starke Wirkung.

Die Resultate der KOCHschen Versuche über Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen sind in nachstehender Tabelle niedergelegt:

| Verbindung | Wachstumsbehinderung tritt ein bei einem Gehalt von | Das Wachstum wird völlig aufgehoben bei einem Gehalt von |
|---|---|---|
| Sublimat | 1 : 1600 000 | 1 : 300 000 |
| Karbolsäure | 1 : 1250 | 1 : 850 |
| Übermangansaures Kali | 1 : 3000—1 : 1400 | — |
| Allylalkohol | 1 : 167 000 | 1 : <6000 |
| Senföl | 1 : 330 000 | 1 : 33 000 |
| Thymol | 1 : 80 000 | — |
| Pfefferminzöl | 1 : 33 000 | — |
| Terpentinöl | 1 : 75 000 | — |
| Nelkenöl | 1 : 5000 | — |
| Arsenigsaures Kali | 1 : 100 000 | 1 : 10 000 |
| Chromsäure | 1 : 10 000 | 1 : 5000 |
| Pikrinsäure | 1 : 10 000—1 : 5000 | — |
| Blausäure | 1 : 40 000 | 1 : 8000 |
| Borsäure | 1 : 1250 | 1 : 800 |
| Borax | 1 : 2000 | 1 : 700 |
| Salzsäure | 1 : 2500 | 1 : 1700 |
| Salicylsäure | 1 : 3300 | 1 : 1500 |
| Benzoesäure | 1 : 2000 | — |
| Kampfer | 1 : 2500—1 : 1250 | — |
| Eukalyptol | 1 : 2500 bis 1 : 1000 | — |
| Chinin | 1 : 830 | 1 : 625 |

| Verbindung | Wachstums-behinderung tritt ein bei einem Gehalt von | Das Wachstum wird völlig aufgehoben bei einem Gehalt von |
|---|---|---|
| Chloralhydrat | 1 : 1000—1 : 400 | — |
| Chlorsaures Kali | 1 : 250 | — |
| Essigsäure | 1 : 250 | — |
| Benzoesaures Natron | 1 : 200 | — |
| Alkohol | 1 : 100 | 1 : 12,5 |
| Kochsalz | 1 : 64—1 : 24 | — |
| Kaliseife | 1 : 5000 | 1 : 1000 |
| Kalilauge | ca. 8mal weniger wirksam als Kaliseife | |
| Buttersäure | zu 1 : 3000 unwirksam | |
| Oleinsäure | zu 1 : 2000 unwirksam | |
| Zimtsäure | zu 1 : 1000 unwirksam | |
| Aceton | zu 1 : 50 unwirksam | |

Niederschläge entstanden in der Nährlösung, und ließen sich deshalb genaue Zahlen für die wachstumshemmende Wirkung nicht ermitteln bei: Schwefelcalcium, Schwefelkalium, Chlorkalk, Alaun, Eisensulfat, Zinksulfat, Bleiacetat.

Die Versuche über keimtötende Wirkung stellte KOCH in folgender Weise an: Er wählte Milzbrandsporen als das resistenteste der pathogenen Objekte. Die Milzbrandsporen wurden an Seidenfäden angetrocknet, diese in die zu untersuchende Lösung gebracht, eine bestimmte Anzahl Tage darin belassen, herausgenommen und auf Nährgelatine übertragen. Den festen Nährboden wählte KOCH, um sicher zu sein, daß tatsächlich Milzbrandbacillen (die sehr charakteristische Kulturen bilden) und nicht etwa zufällig hineingelangte fremde Bakterien auskeimten. KOCH gibt noch folgende Vorschriften: „In allen Desinfektionsversuchen mit Mikroorganismen ist wohl darauf zu achten, daß die Probe, welche auf die Entwickelungsfähigkeit ihrer Bakterien untersucht werden soll, nicht zu viel von dem Desinfektionsmittel absorbiert, dem Nährboden, auf dem die Bakterien wachsen sollen, zuführt, und ihn damit aus einem, für das Bakterienwachstum günstigen, in einen ungeeigneten verwandelt. Ich habe bei meinen Versuchen, um diese Fehler zu vermeiden, die Probe möglichst klein, für die Experimente mit Milzbrandsporen z. B. kurze Stückchen, mit Sporenflüssigkeit getränkter und wieder getrockneter, Seidenfäden, und den Nährboden verhältnismäßig groß genommen, damit durch Diffusion von der Probe in den Nährboden eine so starke Verdünnung des Desinfektionsmittels eintrat, daß sie eine Entwickelungshemmung der Bakterien nicht mehr bewirken konnte. In zweifelhaften Fällen wurde das Desinfektionsmittel durch eine entsprechende indifferente Flüssigkeit, z. B. durch sterilisiertes Wasser, absoluten Alkohol u. s. w. aus der Probe vor dem Kulturversuch entfernt, oder auch die Impfung auf Versuchstiere zu Hilfe genommen."

Die Resultate der KOCHschen Desinfektionsversuche an Milzbrandsporen sind in der nachstehenden Tabelle enthalten. In derselben bedeutet 0 nicht geschädigt, $>$ abgeschwächt, $+$ abgetötet.

| Verbindung | Dauer der Einwirkung in Tagen | Desinfektorischer Effekt |
|---|---|---|
| Aqua destillata | 90 Tage | 0 |
| Alkohol | 110 „ | 0 |
| Äther | 30 „ | $+$ |
| Aceton | 5 „ | $>$ |

| Verbindung | Dauer der Einwirkung in Tagen | Desinfektorischer Effekt |
|---|---|---|
| Glycerin | 110 Tage | o |
| Buttersäure | 5 „ | o |
| Olivenöl | 90 „ | o |
| Schwefelkohlenstoff | 20 „ | o |
| Chloroform | 100 „ | o |
| Benzol | 20 „ | o |
| Petroleumäther | 5 „ | o |
| Terpentinöl | 5 „ | + |
| **Wässerige Lösungen.** | | |
| Chlorwasser (frisch bereitet) | 1 Tag | + |
| Bromwasser 2% | 1 „ | + |
| Jodwasser (?) | 1 „ | + |
| Salzsäure 2% | 10 „ | + |
| Ammoniak (?) | 10 „ | o |
| Chlorammonium 5% | 25 „ | o |
| Kochsalzlösung, konzentriert | 40 „ | o |
| Chlorcalcium 5% | 40 „ | o |
| Chlorbaryum 5% | 100 „ | o |
| Eisenchlorid 5% | 6 „ | + |
| Bromkalium 5% | 25 „ | o |
| Jodkalium 5% | 80 „ | o |
| Sublimat 1% | 1 „ | + |
| Arsenik 0,1% | 10 „ | + |
| Aqua Calcis | 15 „ | > |
| Chlorkalk 5% | 5 „ | + |
| Schwefelsäure 1% | 10 „ | > |
| Zinksulfat 5% | 5 „ | > |
| Kupfersulfat 5% | 5 „ | > |
| Ferrosulfat 5% | 6 „ | o |
| Aluminiumsulfat 5% | 12 „ | o |
| Alaun 4% | 12 „ | o |
| Chromsaures Kali 5% | 2 „ | o |
| Doppeltchromsaures Kali 5% | 2 „ | o |
| Chromalaun 5% | 2 „ | o |
| Chromsäure 1% | 2 „ | o |
| Übermangansaures Kali 5% | 1 „ | + |
| Chlorsaures Kali 5% | 6 „ | o |
| Osmiumsäure 1% | 1 „ | + |
| Borsäure 5% | 6 „ | > |
| Borax 5% | 15 „ | o |
| Schwefelwasserstoffwasser (?) | 5 „ | > |
| Schwefelammonium (?) | 5 „ | + |
| Senföl mit Wasser | 10 „ | > |
| Ameisensäure (spez. Gew. 1,120) | 4 „ | + |
| Essigsäure 5% | 5 „ | o |
| Essigsaures Kali, konzentrierte Lösung | 10 „ | o |
| Essigsaures Blei 5% | 12 „ | o |
| Kaliseife 2% | 12 „ | o |
| Milchsäure 5% | 5 „ | o |
| Tannin 5% | 10 „ | o |
| Trimethylamin 5% | 12 „ | o |
| Chlorpikrin 5% | 6 „ | + |
| Benzoesäure, konzentrierte Lösung | 70 „ | o |
| Benzoesaures Natrium 5% | 10 „ | o |
| Zimtsäure, 2%, in 40% Alkohol halt. Lösg. | 10 „ | o |
| Indol, gesättigte Lösung | 80 „ | o |
| Skatol, gesättigte Lösung | 80 „ | o |
| Leucin 0,5% | 10 „ | o |
| Chinin, 2% in 60% Alkohol halt. Lösung | 1 „ | > |
| Chinin, 1% in Wasser mit Salzsäure | 10 „ | + |

Lösungen in Alkohol, Äther, Öl.

| Verbindung | Dauer der Einwirkung in Tagen | Desinfektorischer Effekt |
|---|---|---|
| Jod 1 % in Alkohol . . . . . . . . . | 1 Tag | > |
| Valeriansäure 5 % in Äther . . . . . | 5 „ | o |
| Palmitinsäure 5 % in Äther . . . . . | 5 „ | o |
| Stearinsäure 5 % in Äther . . . . . . | 5 „ | o |
| Oleinsäure 5 % in Äther . . . . . . | 5 „ | o |
| Xylol 5 % in Alkohol . . . . . . . . | 90 „ | o |
| Thymol 5 % in Alkohol . . . . . . | 15 „ | o |
| Salicylsäure 5 % in Alkohol . . . . . | 15 „ | o |
| Oleum Menthae piperitae 5 % in Alkohol . | 12 „ | o |

Aus den KOCHschen Untersuchungen ergibt sich, daß nur eine sehr kleine Zahl chemischer Körper auf Milzbrandsporen eine desinfizierende Wirkung ausübt. Aus der langen Reihe der untersuchten Körper wirkten innerhalb 24 Stunden auf Milzbrandsporen vernichtend nur das Sublimat, die Osmiumsäure, das übermangansaure Kali, ferner die Halogene Chlor, Brom und Jod. Das übermangansaure Kali äußerte diese Wirkung auch nur in 5 % Lösung; 1 % ließ die Sporen bei zwei Tage langer Einwirkung ungeschädigt. Die Osmiumsäure kommt (schon wegen des enorm hohen Preises) als Desinficiens nicht in Betracht. Die Halogene sind wegen ihrer heftigen zerstörenden Wirkung auf organisches Material nur in sehr beschränktem Maße in der Praxis verwendbar. Es kommt also nach den KOCHschen Versuchen hauptsächlich nur das Sublimat als in der Praxis verwendbares, wirksames Desinficiens in Betracht.

Die Karbolsäure wirkt nach KOCH auf Milzbrandsporen erst in höheren Konzentrationen und nach mehrtägiger Einwirkung zerstörend. KOCH gibt über die desinfizierende Wirkung der Karbolsäure für Milzbrandsporen folgende Tabelle:

| Konzentration | Dauer der Einwirkung in Tagen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 15 |
| Karbolsäure 1 % . . . | o | o | o | o | o | o | o |
| „ 2 % . . . | o | o | > | > | > | > | |
| „ 3 % . . . | o | > | > | > | > | + | |
| „ 4 % . . . | > | > | + | + | | | |
| „ 5 % . . . | > | + | + | + | | | |

Eine ganz andere ist die Wirkung der Karbolsäure auf sporenfreie Milzbrandbacillen. In der Milz von, an Milzbrand gestorbenen, Mäusen befinden sich nur Bacillen und niemals Milzbrandsporen. Seidenfäden wurden mit dem Saft solcher Milzbrandmilzen, die von fast breiiger Konsistenz sind, imprägniert, in 1, 2, 3, 4, 5 % Karbolsäurelösungen gebracht, 2, 5, 10, 15, 20, 25 Minuten in denselben belassen, in sterilisiertem Wasser abgespült und sodann auf Blutserumgelatine gelegt: in keiner der Proben fand auch nur eine Spur von Entwickelung statt, während die Kontrollpräparate üppig wuchsen. Es genügt also nach KOCH 2 Minuten lange Behandlung mit 1 % Karbolsäure, um sporenfreie Milzbrandbacillen abzutöten. Wenn Blut von, an Milzbrand ge-

10*

storbenen, Tieren zu gleichen Teilen mit 1 % Karbolsäure gemischt wurde (so daß die Mischung 0,5 Proz. Karbolsäure enthielt), so konnte die Mischung einem anderen Tiere eingespritzt werden, ohne daß dasselbe erkrankte.

Von großer Bedeutung sind die Versuche, die KOCH über den Unterschied der desinfizierenden Wirkung der Karbolsäure anstellte, je nachdem dieselbe in wässeriger oder in öliger bezw. alkoholischer Lösung zur Wirkung kam. 5 % Lösung von Karbolsäure in Öl vermochte selbst nach 100-tägiger Einwirkung, 5 % Lösung in Alkohol nach 70-tägiger Einwirkung Milzbrandsporen nicht abzutöten (während nach KOCH 5 % wässerige Karbolsäurelösung bereits in 48 Stunden Milzbrandsporen vernichtet); Milzbrandbacillen wurden durch 5 % Lösung von Karbolsäure in Öl in 2 Tagen nicht abgeschwächt (während 1 % wässerige Lösung schon in 2 Minuten die Bacillen zum Absterben bringt). Hieraus ergibt sich der wichtige Satz: Karbolsäure (und andere Antiseptika) äußern auch nicht die geringste desinfizierende Wirkung, wenn sie, anstatt in wässeriger Lösung, in Alkohol oder Öl gelöst zur Anwendung kommen.

Über die Grenzen der Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen hat KOCH folgende Versuche angestellt: Er brachte Seidenfäden mit Milzbrandsporen auf 5 bis 60 Minuten in Lösungen von 0,1 bis 0,01 % $HgCl_2$, spülte hierauf die Fäden, um das Sublimat zu entfernen, in Alkohol ab und brachte sie auf Nährgelatine: Keine von diesen Proben kam zur Entwickelung. Bei einem Sublimatgehalt von 1 : 20000 genügten 10 Minuten, um die Entwickelung der auf Gelatine übertragenen Milzbrandsporen zu verhindern; bei 1 : 50000 dagegen war selbst 60 Minuten langes Verweilen ohne Einfluß auf die Sporen. Die Grenze der desinfizierenden Wirkung des Sublimats liegt also nach KOCH bei 1 : 20000. Bei einer Konzentration von 1 : 5000 genügt schon einmaliges Benetzen, um Milzbrandsporen — wie KOCH meinte — zu vernichten, d. h. sie nach Übertragung auf Nährgelatine am Auskeimen zu verhindern.

Die von KOCH dem Sublimat zuerkannte dominierende Stellung unter den Antisepticis ist demselben bis auf den heutigen Tag gewahrt geblieben. Man hat aber auf Grund der von KOCH mitgeteilten Zahlen das Sublimat eine lange Zeit in seiner Wirkung weit überschätzt, indem man glaubte, daß wenige Minuten lange Berührung mit 0,1 % $HgCl_2$-Lösung genüge, um tatsächlich alle, auch die resistentesten, Keime zu vernichten. Davon ist nun, wie spätere Untersuchungen zeigten, durchaus keine Rede. Es ist aber gleich hier zu betonen, daß in der Praxis nicht gefordert wird, sämtliche, überhaupt vorkommende, Bakterien samt ihren Dauerformen durch das Desinficiens abzutöten, sondern daß es nur auf Unschädlichmachung der, für den Menschen bezw. die höheren Tiere pathogenen, Keime ankommt, und daß man für die zweckmäßige Auswahl der Antiseptika unterscheiden muß, ob man es mit einem weniger oder stärker widerstandsfähigen Mikroorganismus, mit vegetativen oder Dauerformen, zu tun hat.

Es hat sich im Verlaufe weiterer Untersuchungen herausgestellt, daß die Bakterien schädigenden Einflüssen gegenüber eine ganz verschiedenartige Widerstandsfähigkeit aufweisen je nach den Lebensbedingungen, unter denen sie gehalten werden. Sind dieselben möglichst günstige, so zeigen die Bakterien den Antisepticis gegenüber weit größere Resistenz als unter ungünstigen Wachstumsverhältnissen. Der Gelatinenährboden und die Zimmertemperatur stellen nun durchaus nicht optimale Bedingungen für die Bakterien dar. Daher sehen wir, daß in den KOCHschen Ver-

suchen schon minimale Mengen von Desinficiens (Sublimat) genügen, um ein Auskeimen der — vielleicht nur geschädigten, nicht abgetöteten — Keime zu verhüten. In den späteren, zum Teil unter KOCHS Leitung selbst ausgeführten, Untersuchungen wurde nicht Gelatine, sondern die als Nährboden weitaus günstigere Nährbouillon bezw. Blutserum verwandt, und die Kulturen nicht bei Zimmertemperatur, sondern im Brutschrank bei 37 ° C gehalten. Es zeigen sich da ganz erhebliche Abweichungen von den KOCHschen Zahlen sowohl bezüglich der wachstumshemmenden wie der keimtötenden Wirkung.

KOCH hatte eine Sublimatlösung von 1:5000 in wenigen Minuten sporentötend gefunden. BEHRING konstatierte, daß Sublimat im Verhältnis von 1:1000 selbst nach 20 Minuten Milzbrandsporen noch nicht sicher tötete, wenn die Prüfung an Sporen vorgenommen wurde, die sich in Blutserum befanden. C. FRÄNKEL konnte an Milzbrandsporen in wässeriger 0,1 % Sublimatlösung feststellen, daß erst nach 30 Minuten das Auskeimen derselben in der, bei Brutwärme gehaltenen, Bouillon ausblieb, nach 20 Minuten aber noch nicht. Nach den Versuchen von KOCH werden Milzbrandbacillen schon bei einem Sublimatgehalt von 1:1000000 in der Gelatine am Wachstum gehindert. BEHRING, der zellenfreies Blutserum als Nährboden wählte und bei 37 ° C beobachtete, fand, daß erst ein Sublimatgehalt von 1:10000 das Wachstum vollständig aufhebt. — KOCH hatte gefunden, daß Milzbrandsporen, die 2 Tage in 5 % Karbolsäure gelegen hatten, auf Gelatine nicht auskeimten. RIEDEL konstatierte später im Reichsgesundheitsamt, daß 5 % Karbolsäure auch nach 14-tägiger Einwirkuug das Auskeimen von Milzbrandsporen nicht verhindert, wenn die Seidenfäden, nachdem sie vorher in Wasser abgespült sind, in flüssige Gelatine gebracht werden, und wenn man durch anhaltendes Hin- und Herneigen des Glases eine innige Durchmischung des Fadens mit der Gelatine bewirkt[10]).

Später zeigte GEPPERT, daß die sporentötende Wirkung der Sublimatlösung noch weitaus geringer ist, als die eben erwähnten Versuche von BEHRING und FRÄNKEL ergeben hatten. GEPPERT[11]) lehrte nämlich noch weitere Kautelen kennen, die beobachtet werden müssen, wenn man aus dem Ausbleiben des Wachstums in der Kultur auf gelungene Abtötung schließen will. Bei den, bis dahin angestellten, Versuchen wurden die Milzbrandsporen meistens, an Seidenfäden angetrocknet, auf bestimmte Zeit in die Sublimatlösung gelegt, herausgenommen, in Wasser oder Alkohol abgespült und dann in Gelatine (oder den Tierkörper) übertragen. GEPPERT fragt nun: Ist es wirklich möglich, das gesamte, von den Milzbrandsporen bezw. den Seidenfäden aufgesaugte, Sublimat durch Wasser oder durch Alkohol auszulaugen? — Ein Zurückbleiben von Spuren des Desinfektionsmittels kann außerordentlich störende Wirkungen entfalten. Nach KOCH genügt ein Zusatz von Sublimat 1:1000000 zur Nährgelatine, um ausgesäte Milzbrandsporen nicht mehr wachsen zu lassen. Wenn nun ein, mit Milzbrandsporen beschickter, Seidenfaden in einer Sublimatlösung 1:1000 gelegen hat, so ist schon eine sehr starke Auslaugung nötig, um ihm so viel Sublimat zu entziehen, daß er nicht mehr eine Lösung 1:1000000 enthält. Enthält er sie aber noch, so tritt einfach eine Entwickelungshemmung ein und täuscht gelungene Desinfektion vor. Tatsächlich kann man nun, wie GEPPERT zeigte, eine völlige Auslaugung des Sublimats aus den Sporen bezw. Seidenfäden durch Extraktion mit Wasser oder Alkohol nicht erreichen; — wohl aber kann man das Sublimat vollständig

und fast momentan unwirksam machen, wenn man es durch eine chemische Substanz, die natürlich selbst nicht bakterientötend wirken darf, ausfällt. Dies erreicht man am besten mit Schwefelammonium. GEPPERT verfuhr in folgender Weise: Er verwendete nicht Seidenfäden, an denen die angetrockneten Keime oft schwer durchdringliche Krusten bilden, sondern benutzte eine (durch sterile Glaswolle filtrierte) Aufschwemmung von Milzbrandsporen in Aqua destillata. Von dieser entnahm er mit sterilisiertem Platinlöffel $^1/_2$ ccm, und brachte diesen in 25 ccm der zu untersuchenden Sublimatlösung. Nach einer bestimmten Zeit nahm er aus der Sporen-Sublimatmischung $^1/_2$ ccm heraus und brachte ihn in eine Schale mit 25 ccm sterilen destillierten Wassers. Diesem setzte er einen Tropfen ausgekochter und dann abgekühlter Schwefelammonlösung zu. Dadurch wird alles Sublimat als unlösliches Schwefelquecksilber niedergeschlagen. Dann entnahm er einige Tropfen und mischte sie innig mit verflüssigter $^1/_2$ % Agargelatine und brachte diese in den Brutofen.

GEPPERT hatte ohne Niederschlagung des Sublimats durch Schwefelammonium nach 10 Minuten langer Einwirkung von Sublimat 1:1000 nie Kolonien erhalten. Bei Benutzung des Schwefelammoniums erhielt er nach 15 Minuten sehr reichliche Kulturen; nach einer halben Stunde nahm die Zahl der Kolonien bedeutend ab, konnte aber immer noch beträchtlich sein (z. B. einige Dutzend betragen). Nach einer Stunde erhielt GEPPERT vereinzelte Kulturen, zwei oder drei. Nach 2 Stunden erhielt er nur zuweilen eine Kultur, häufiger keine. Nach 24 Stunden war unter fünf Versuchen einmal eine, viermal keine Kultur zu erhalten. Diese Versuche zeigen zunächst, daß unter den Milzbrandsporen (auch unter solchen der gleichen Herkunft) bezüglich der Resistenz die größten Unterschiede bestehen. Einzelne Sporen besitzen offenbar ganz enorme Resistenz. Des weiteren beweisen die Beobachtungen, daß bei den früheren Versuchen tatsächlich Sublimat auf den Nährboden übertragen worden war. Macht man das Sublimat nach der desinfizierenden Einwirkung auf die Milzbrandsporen (durch chemische Ausfällung) unschädlich, so zeigt sich, daß erst einstündige Behandlung mit 0,1 % $HgCl_2$ die Milzbrandsporen zum größten Teil abtötet, und daß sogar nach 24-stündiger Behandlung gelegentlich noch einzelne Milzbrandsporen auskeimen können. Bei Benutzung von 1 % Lösung konnte GEPPERT gut ausgebildete Kolonien noch nach 6 und 12 Minuten erhalten.

Man hatte sich früher gegen die Mitübertragung von Desinfektionsmittel durch folgenden Kontrollversuch zu schützen geglaubt: Auf die Gelatineplatte, auf die die Milzbrandsporen (bezw. Seidenfäden) nach der Sublimatbehandlung übertragen (und nicht ausgewachsen) waren, wurden lebende Milzbrandbakterien übergeimpft. Wuchsen dieselben gut aus, so wurde der Schluß gezogen, daß tatsächlich Abtötung durch das betreffende Mittel erfolgt, und daß das letztere nicht mit auf die Gelatine übertragen worden sei. GEPPERT bestätigte zunächst die Tatsache, daß auf einer Gelatine, die mit einer, 15 Minuten mit 0,1 % Sublimat behandelten, Sporenemulsion beschickt war, normaler Milzbrand gut gedeiht, während die behandelten Milzbrandsporen nicht auswachsen. Die Milzbrandsporen sind aber durch die 15 Minuten lange Einwirkung des 0,1 % Sublimats nicht abgetötet (s. oben); wohl aber sind sie abgeschwächt. Sie vermögen sich nunmehr in einem Nährboden, der auch nur Spuren von Sublimat enthält, nicht mehr zu entwickeln, während normaler Milzbrand in demselben ganz gut gedeiht. Tatsächlich wies GEPPERT nach, daß sowohl mit Sublimat (1:1000), wie mit Karbolsäure

(1 : 100) behandelte (nicht-abgetötete) Milzbrandsporen in einem Nährboden nicht mehr auswachsen, der 1 : 2000000 Sublimat enthält.

Wie bei der Übertragung auf künstlichen Nährboden wirkt auch bei der Überimpfung auf das Tier das Sublimat nach, und genügen äußerst geringe Mengen, die, durch das Antiseptikum geschwächten, Keime an der Vermehrung, bezw. der Infektion des Tieres, zu hindern.

GEPPERT hat des weiteren gefunden [13]), daß Impfung von Tieren mit Sublimat-behandelten Milzbrandsporen zuweilen noch positives Resultat, d. h. Milzbrandinfektion der Tiere ergibt, während der Kulturversuch kein Wachstum mehr zeigt. Dieses GEPPERTsche Resultat darf aber, wie BEHRING betont [14]), nicht verallgemeinert werden. Es ist vielmehr eine feststehende Tatsache, daß der völligen Abtötung ein Stadium der Beeinträchtigung der Lebensfunktionen vorhergeht, zu denen auch die Fähigkeit, Tiere zu infizieren, gehört. Es gibt einen Zustand der Bakterien, in dem sie noch lebens- und vermehrungsfähig, aber nicht mehr virulent sind. Wenn GEPPERT bei seinen Versuchen zum Teil das Umgekehrte fand, so liegt dies nach BEHRING an der Art seiner Versuchsanordnung. GEPPERT übertrug von seinen Sublimat-behandelten Sporenemulsionen immer nur einen kleinen Teil auf den festen Nährboden. Dabei konnte es vorkommen, daß einzelne Proben sich als steril erwiesen, während andere doch noch lebensfähige Keime enthalten mochten.

GEPPERT stellte weiter Versuche über Desinfektion an Milzbrandbacillen an, und zwar mit Sublimat (mit nachträglicher Schwefelammoniumbehandlung), mit Karbolsäure und Salicylsäure. Eine Aufschwemmung von Milzbrandbacillen gewann GEPPERT durch Zerquetschen von Milz und Leber an Milzbrand gestorbener Meerschweinchen mit sterilisiertem Wasser und Filtrieren des gewonnenen Breies. Die Probe auf gelungene Desinfektion wurde sowohl durch Übertragung auf sterilen Nährboden wie namentlich durch Überimpfung auf Versuchstiere gemacht. Die Resultate waren folgende:

Durch Sublimat 1:1000 wurde Abtötung der Milzbrandbacillen binnen 4 Sekunden zweimal erreicht, einmal nicht. Durch Sublimat 1:5000 wurde sie einmal erreicht, einmal nicht. Durch Sublimat 1:10000 wurde sie einmal erreicht, zweimal nicht.

Die 1 % Karbolsäure hat binnen 4 Sekunden niemals (5 Fälle) desinfiziert. Nach 10 Sekunden hat sie zweimal desinfiziert, einmal nicht. Die 2 % Karbolsäure hat (in 10 Sekunden) unter 4 Malen einmal nicht desinfiziert, die 3 % unter 3 Malen einmal nicht.

Die 0,1 % Salicylsäure hat binnen 10 Sekunden einmal desinfiziert, einmal nicht.

Die Versuche mit Karbolsäure und Salicylsäure sind, wie GEPPERT selbst betont, nicht so einwandfrei wie die mit Sublimat. Denn für jene Körper ist kein Mittel bekannt, das sie, ähnlich wie das Schwefelammonium das Sublimat, momentan niederschlagen bezw. unwirksam machen könnte. — Daß auch bei der Karbolsäure das Mitübertragen von Desinficiens auf den Nährboden eine Rolle spielen kann, ist selbstverständlich. Auch bei den Milzbrandbacillen zeigt sich, wie bei den Milzbrandsporen, vor dem Abgetötetwerden ein Stadium der Abschwächung, in welchem die Bacillen in einem Nährboden von minimalem Gehalt an Desinficiens nicht zu wachsen vermögen. So wuchsen Milzbrandbacillen, die in 1 % Karbolsäure gelegen hatten (aber nicht abgetötet waren), nicht in einem Nährboden, der eine geringe Karbolmenge enthielt, ebensowenig wie in einem Nährboden mit einem Sublimatzusatz

von 1:2000000, während frische Milzbrandbacillen auf beiden Nährböden üppig gediehen.

In einer weiteren Untersuchungsreihe hat GEPPERT ein chemisches Mittel kennen gelehrt, das das Sublimat an desinfizierender Wirkung bedeutend übertrifft[12]). Es ist dies das Chlor, als Chlorwasser, oder noch besser Chlor in statu nascendi, wie es bei dem Zusammenbringen von Chlorkalk und Salzsäure entsteht. GEPPERT stellte Versuche an Milzbrandsporenaufschwemmungen mit, 0,2 Proz. Chlor enthaltendem, Chlorwasser an, das er sofort nach der Einwirkung durch Ammoniak oder unterschwefligsaures Natrium neutralisierte. Zur Probe auf gelungene Desinfektion diente wiederum hauptsächlich die Überimpfung auf Versuchstiere, daneben auch die Kultur auf künstlichem Nährboden. Das Resultat war folgendes: Eine, höchstens 15 Sekunden dauernde, Einwirkung des 0,2 % Aq. Chlori genügte, die Infektionsfähigkeit der Milzbrandsporen für Meerschweinchen zu vernichten. Nur einmal war eine 20 Sekunden dauernde Einwirkung erforderlich. Häufig gelang es, schon durch schwächere Lösungen und durch kürzere Einwirkung dasselbe Resultat zu erzielen. Es kam vor, daß von einer Probe Tiere am Leben blieben und doch Kulturen entstanden: in diesem Falle hatte durch das Chlor eine Abschwächung der Infektiosität stattgefunden (vgl. oben). Die Abschwächung der Milzbrandsporen ergab sich auch aus folgendem: Nach 5 Sekunden langer Einwirkung von 0,1—0,2 % Chlorwasser starben geimpfte Kaninchen nicht mehr, sondern nur noch geimpfte Meerschweinchen und Mäuse. (Mäuse sind am empfindlichsten, Kaninchen am wenigsten empfindlich gegen Milzbrand.)

Noch stärker wirksam als das Chlorwasser ist das Chlor in statu nascendi, wie es bei der Mischung von Chlorkalk und Salzsäure entsteht. Für die praktische Desinfektion, z. B. der Hände, ist am geeignetsten die Anwendung einer salbenartigen Paste (durch Verreiben von 100 g feinstgepulverten Chlorkalks mit 45 g Wasser gewonnen) und Übergießen mit (bezw. Eintauchen in) 2 % Salzsäure. Das entstehende Chlor tötet in wenigen Sekunden auch die widerstandsfähigsten Keime ab. Nach GEPPERT ist Chlor das beste Antiparasitikum, denn es vernichtet die Milzbrandsporen in wenigen Sekunden; gleichzeitig bietet es die größte Gewähr für eine vollkommene Reinigung.

Umfassende Untersuchungen über die Wirkung der Desinficientia sind von BEHRING durchgeführt und in Bd. IX der Zeitschrift für Hygiene veröffentlicht worden[15]). Die Resultate dieser wichtigen Untersuchungen sind, mit einer kritischen Schilderung der ganzen Desinfektionsfrage vereinigt, in dem Werke BEHRINGS: „Infektion und Desinfektion"[10]) niedergelegt. BEHRING stellt die Versuche über keimtötende Wirkung an, mit Milzbrandsporen imprägnierten, Seidenfäden an, und entfernt das Desinficiens nach der Einwirkung durch ein chemisches Ausfällungsmittel, Sublimat z. B., indem er die Seidenfäden mit starker Schwefelammoniumlösung (1:3) behandelt. Zur Kontrolle der gelungenen Desinfektion benutzt er sowohl den Tierversuch als den Kulturversuch, hält aber (im Gegensatz zu GEPPERT) den letzteren für den entscheidenden. NOCHT hatte nämlich im Berliner Hygienischen Institut gefunden, daß Seidenfäden mit Milzbrandsporen, die, nach 3—4-stündiger Einwirkung von 0,1 % Sublimat, mit Schwefelammon (1:3) behandelt wurden, in der Regel noch Kulturen gaben, während Tiere, die mit den gleichen, oder auch nur $1^1/_2$ Stunden der Sublimatlösung ausgesetzt gewesenen, Sporenfäden geimpft wurden, niemals starben. — BEHRING zieht die altbewährte

Seidenfädenmethode der GEPPERTschen Verwendung von Sporenaufschwemmungen für Desinfektionsversuche vor. GEPPERT hatte Sporenaufschwemmungen gewählt, weil an den Seidenfäden die angeklebten Sporen oft Krusten bilden, die das Desinficiens etc. schwer eindringen lassen, und weil andererseits die Seide nachgewiesenermaßen gewisse Desinficientia, z. B. das Sublimat, mit großer Zähigkeit festhält. Bei Benutzung filtrierter Sporenaufschwemmungen kommen nur die Sporen selbst, und zwar alle gleichmäßig, in Berührung mit dem Desinficiens, und ist letzteres (durch Chemikalien) leicht und vollständig zu entfernen. Für manche wissenschaftliche Versuche mag tatsächlich die Anwendung der Bakterienaufschwemmung der Seidenfädenmethode vorzuziehen sein. SCHÄFFER hat, um die Bakterien einer Bakterienaufschwemmung aus dem einwirkenden Desinficiens rasch und vollkommen zu entfernen, die Zentrifugierung angewandt. Es ließe sich sehr wohl, bei Benutzung von gleichmäßigen Bakterienemulsionen und unter Hinzuziehung der Zentrifuge, eine quantitative Methode zur Bestimmung der desinfizierenden Wirkung chemischer Agentien ausarbeiten. BEHRING betont, daß bei der GEPPERTschen Methode stets nur ein aliquoter (sehr kleiner) Teil der behandelten Keime zur Prüfung (durch Kulturversuch oder Überimpfung) gelange, während bei der Seidenfädenmethode sämtliche, der Behandlung mit Desinficiens etc. ausgesetzt gewesenen, Keime zur Einwirkung kämen. Ferner legt BEHRING Gewicht darauf, daß die Seidenfädenmethode den Verhältnissen in der Praxis angepaßt sei, in der es in den meisten Fällen darauf ankomme, mit infektiösen Keimen imprägnierte, feste Körper (Gegenstände der Wohnung, Kleidung und Nahrung) zu desinfizieren. — Bezüglich der Streitfrage zwischen BEHRING und GEPPERT, ob negativ ausfallende Kulturprobe oder negativ ausfallender Impfversuch zur Entscheidung der gelungenen Desinfektion maßgebend sei, ist zu bemerken, daß sicher am besten beide Prüfungsmethoden zu vereinen sind, wie ja beide Autoren meist beide Methoden nebeneinander benutzt haben.

Bezüglich des Ausfalls der Desinfektionsprüfung ist es nach BEHRING durchaus nicht gleichgültig, ob man das Sublimat auf die Sporen in Wasser, oder in Bouillon, oder in Flüssigkeiten mit starkem Eiweißgehalt, z. B. Blutserum, einwirken läßt. In letzteren kann für die Desinfektion eine zwei- bis viermal stärkere Konzentration des Desinfektionsmittels erforderlich sein als in destilliertem Wasser. Noch größer sind die Differenzen, wenn sich die Sporen in einer Flüssigkeit befinden, die außerdem noch große Mengen Bakterien (ev. der gleichen Art, z. B. Milzbrandbacillen) enthalten. Alle diese Stoffe, die Eiweißkörper der Nährlösung wie die Proteine der Bakterienleiber, nehmen reichlich Sublimat für sich in Beschlag, und zwar nicht nur dann, wenn Sublimat als eine unlösliche Quecksilberverbindung, dem Auge sichtbar, ausgefällt wird, sondern auch dann, wenn Fällungen nicht eintreten, oder durch Beifügung von Chloriden, Weinsäure etc. verhindert werden.

BEHRING teilt die Resultate einiger exakt durchgeführten Untersuchungen an Sublimat und ähnlichen Hg-Verbindungen mit. Die Versuche wurden an, mit Milzbrandsporen imprägnierten, Seidenfäden angestellt. Die Sporen stammten alle aus derselben Quelle, besaßen also gleiche Virulenz und Resistenz. Die Einwirkung der Desinfektionsmittel fand bei Zimmertemperatur (16—18 ° C) statt. Es wurde stets sorgfältig darauf geachtet, daß die Sporenseidenfäden sich schnell mit Flüssigkeit imbibierten und zu Boden sanken, so daß nicht etwa einzelne Teile der

Fäden aus der Flüssigkeit hervorragten. Die Fäden wurden nach beendigter Desinfektion 5 Minuten lang mit Platinnadeln in 30 % Schwefelammonium agitiert, sodann in Bouillonröhrchen mit je 10 ccm Bouillon gegeben und nach 24 und 48 Stunden beobachtet.

+ = abgetötet, > = abgeschwächt, o = nicht beeinflußt.

| $HgCl_2$ | 1:100 | 1:200 | 1:400 | 1:1000 |
|---|---|---|---|---|
| 28 Min. . . . | > | o | o | o |
| 45 „ . . . | > | > | > | o |
| 80 „ . . . | + | > | > | o |
| 2 Std. . . . | + | + | > | o |
| 4 „ . . . | + | + | + | o |
| 10 „ . . . | + | + | + | > |
| 24 „ . . . | + | + | + | + |

| Lösung | Art der Entfernung des Desinfektionsmittels | Dauer der Einwirkung | Desinfektorischer Effekt |
|---|---|---|---|
| $HgCl_2$ 1:1000 . . . . . . . . | Abspülen in warmem $H_2O$ | 30 Min. | Kultur geht nicht an Maus stirbt an Milzbr. |
| $HgCl_2$ 1:1000 . . . . . . . . | Abspülen in $(NH_4)_2S$ | 4 Std. | Kultur geht an Maus bleibt leben |
| $HgCl_2$ 1:1000 mit Salzsäure . . | dto. | 3 „ | Kultur geht nicht an Maus bleibt leben |
| $HgCl_2$ 1:1000 mit Weinsäure . . | „ | 3 „ | |
| $HgCl_2$ 1:100 . . . . . . . . | „ | 20 Min. | |
| $HgCl_2$ 1:1000 bei 37,5° C . . . | „ | 3 Std. | |
| $HgCl_2$ 1:1000 mit Weins. b. 37,5° C | „ | 3 „ | |
| $HgCl_2$ 1:1000 mit Jodkalium . . | „ | 1 „ | o |
| $Hg(CN)_2$ 1:1000 . . . . . . | „ | 3 „ | o |
| $Hg(CN)_2$ 1:1000 bei 50° C . . . | „ | 3 „ | o |
| Quecksilberoxycyanid 1:1000 . . | „ | 4 „ | o |

Behring stellte des weiteren Versuche über die Abtötung von Milzbrandbacillen durch Sublimat an. Hier kommt es vor allem darauf an, ob das Medium, in welchem die Milzbrandbacillen enthalten sind, reich an Eiweiß und anderen Substanzen ist, die das Sublimat an sich binden, es ausfällen, oder auch in eine lösliche, minder wirksame, Form umwandeln. Bacillen, die in destilliertem Wasser verteilt sind, werden schon in wenigen Minuten durch einen Sublimatgehalt von 1:500000 sicher abgetötet; in Bouillon ist ein Gehalt von 1:40000 nötig; in Blutserum reicht — für Desinfektion in wenigen Minuten — ein Sublimatgehalt von 1:2000 nicht immer aus. Behring findet, daß in Milzbrandblut die Bacillen durch einen Sublimatzusatz von 1:4000 in einer halben Stunde sicher vernichtet werden. — Niederschläge werden in eiweißhaltigen Flüssigkeiten durch Sublimatlösungen von mehr als 0,025 Proz. Gehalt hervorgerufen. Man kann die Eiweißfällung durch Sublimat durch Zusatz von NaCl, KCl, $NH_4Cl$ vermeiden.

Die entwickelungshemmende Wirkung des Sublimats prüfte Behring in folgender Weise: Er verwendete als Kulturflüssigkeit steriles Blutserum und stellte die Versuche im hängenden Tropfen (mittels hohl-

geschliffener Objektträger und, durch Vaseline abgeschlossener, Deckgläschen) an. Kleinste, Milzbrandsporen tragende, Seidenfädchen gewann Behring, indem er von einem Sporenfaden kleine, 1 mm lange Stückchen quer abschnitt. Dabei zersplitterten die abgeschnittenen Stückchen in eine Anzahl feiner Fasern. Je eine solche Faser wurde in je einen Tropfen Rinderblutserum mit einem Gehalt von Sublimat 1:10000, 1:12500, 1:25000 etc. gebracht und nach 24, 48, 72 Stunden (unter dem Mikroskop) beobachtet, ob Wachstum eingetreten war. Behring gibt über das Resultat dieser Versuche folgende Tabelle:

+ gewachsen, ± kümmerlich gewachsen, — nicht gewachsen.

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 50 000 . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 25 000 . . | ± | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 12 500 . . | — | ± | + |
| $HgCl_2$ 1 : 10 000 . . | — | — | ± |

Diese Versuche zeigen, daß die Grenze der Wachstumshemmung für Milzbrand in Blutserum bei einem Zusatz von Sublimat 1:10000 liegt, und zwar auch nur bei zweitägiger Beobachtung. Das Sublimat zersetzt sich nämlich ganz allmählich in dem Blutserum, und dadurch schwächt sich die antiseptische Wirkung allmählich ab. Selbst ein Gehalt von 1:6000 Blutserum vermag nicht zu hindern, daß nach 8 Tagen doch noch Milzbrandbacillen auswachsen.

Bei Verwendung von Bouillon (aus Fleischinfus mit Pepton- und Kochsalzzusatz) erhielt Behring folgende Zahlen:

Bei 20° C:

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 1 000 000 . | ± | ± | + |
| $HgCl_2$ 1 : 500 000 . | — | ± | ± |
| $HgCl_2$ 1 : 250 000 . | — | — | — |
| $HgCl_2$ 1 · 125 000 . | — | — | — |

Bei 36° C:

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 250 000 . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 125 000 . | — | ± | + |
| $HgCl_2$ 1 : 100 000 . | — | — | — |

Ganz anders waren die Resultate, wenn Behring die Nährböden mit Aq. dest. verdünnte. Das Sublimat äußerte dann einen viel stärkeren Effekt, wie nachstehende Tabellen erweisen.

Nährbouillon, 1:6 mit Aq. dest. verdünnt, bei 36° C:

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 1 200 000 . | ± | ± | + |
| $HgCl_2$ 1 : 600 000 . | — | — | ± |
| $HgCl_2$ 1 : 300 000 . | — | — | — |

Blutserum, 1:10 mit Aq. dest. verdünnt, bei 36° C:

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 1 600 000 . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 800 000 . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 400 000 . | ± | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 200 000 . | ± | ± | ± |

Blutserum, 1:40 mit Aq. dest. verdünnt, bei 36° C:

| Sublimatgehalt | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Kontrolle . . . . | + | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 1 600 000 . | ± | + | + |
| $HgCl_2$ 1 : 800 000 . | — | ± | ± |
| $HgCl_2$ 1 : 400 000 . | — | — | — |
| $HgCl_2$ 1 : 200 000 . | — | — | — |

| Sublimat 1 : 500 000 | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
|---|---|---|---|
| Blutserum 1 : 10 Aq. dest. . | + | + | + |
| „ 1 : 20 „ „ . | ± | ± | ± |
| „ 1 : 40 „ „ . | — | — | — |
| „ 1 : 50 „ „ . | — | — | — |
| „ 1 : 60 „ „ . | — | — | — |

Blutserum kann man mit sehr viel Aqua destillata verdünnen, ohne daß es aufhört, ein guter Nährboden für Milzbrandbacillen zu sein. Mäßig verdünntes Blutserum ist sogar für Milzbrandbacillen ein besseres Nährmittel als unverdünntes Blutserum: verdünntes Blutserum gestattet nämlich die Bildung von Milzbrandsporen, während beim unverdünnten Blutserum sich gewöhnlich keine Sporen bilden. Man kann Rinderblutserum mit der 50fachen Menge Wasser verdünnen, ohne daß darin das Auskeimen der Milzbrandsporen und das schnelle Auswachsen der Bacillen zu langen Fäden ausbleibt; nur ist das Fadengeflecht viel weniger dicht, als in nicht so stark verdünntem Blutserum. — Der Einfluß des Sublimats auf die Entwickelung von Milzbrandbacillen ist viel beträchtlicher im verdünnten als im unverdünnten Blutserum; und zwar wächst dieser Einfluß ziemlich genau proportional der Verdünnung, so daß in 40fach verdünntem Blutserum bei einem Sublimatgehalt von nur 1:500000 kein Wachstum erfolgt.

Behring betont weiter, daß es für den Ausfall der Versuche über Entwickelungshemmung nicht gleichgültig ist, ob man Milzbrand-

sporen (Sporenseidenfäden) oder Milzbrandbacillen (aus Blut, Milz, Leber eines, an Milzbrand gestorbenen, Tieres) benutzt. Namentlich bei längerer Beobachtung treten Unterschiede hervor. Die Bacillen gehen nämlich bei einem mäßigen Sublimatgehalt rasch zu Grunde, während die Sporen lebendig bleiben und, wenn der Sublimatgehalt in dem Nährmedium (durch Bindung an Eiweiß etc.) allmählich sinkt, schließlich doch noch zum Auskeimen kommen. Für Milzbrandbacillen liegen die Konzentrationen des $HgCl_2$, welche für entwickelungshemmende und keimtötende Wirkung erforderlich sind, nahe beieinander, während bei den Sporen entwickelungshemmende und abtötende Wirkung außerordentlich verschiedene Sublimatmengen erfordern.

Die Methodik der Versuche über Wachstumshemmung ist seit Ausführung der Behringschen Versuche annähernd dieselbe geblieben; nur benutzt man meist an Stelle der Kultur im hängenden Tropfen die Impfung von reichlicheren Mengen (meist flüssigen) Nährbodens in Reagenzröhrchen. Leider besteht wenig Einheitlichkeit in der Anstellung der Versuche durch verschiedene Autoren. Vergleichbar sind nur solche Versuche, die mit den gleichen Bakterien (Reinkulturen mittlerer Resistenz und Virulenz), mit dem gleichen Nährboden, bei gleicher Temperatur, angestellt sind, und bei denen die Beobachtung zur gleichen Zeit (nach 1, 2, 3 Tagen) erfolgt ist. Zur Untersuchung von chemischen Körpern, die mit einem Bestandteil des Nährbodens Verbindungen eingehen oder denselben gar ausfällen, wird man verschiedene Nährböden benutzen müssen, in denen die Menge des, das Antiseptikum in Beschlag nehmenden, Bestandteiles progressiv abgeschwächt, oder womöglich dieser Bestandteil ausgeschaltet ist. Behring wirft die Frage auf, ob die Prüfüng der entwickelungshemmenden Wirkung überhaupt von Bedeutung sei, da die erhaltenen Werte so außerordentlich schwankten (bei Sublimat von 1:1000000 bei Anwendung von Gelatine und Zimmertemperatur, bis 1:6000 bei Benutzung von Blutserum und Brutwärme). Dies sei aber wohl der Fall, wenn nur immer unter gleichen Bedingungen geprüft werde. Bei unzähligen Einzelversuchen mit Milzbrandsporen verschiedener Herkunft und Blutserum verschiedener Tierarten waren die Ergebnisse sehr gut übereinstimmend. Nach zweimal 24-stündiger Beobachtungsdauer fand Behring als niedrigste Zahl für Sublimat 1:8000, als höchste 1:15000; in der übergroßen Mehrzahl aber wichen die Zahlen noch viel weniger von dem Durchschnittswert 1:10000 ab.

Ich habe, gemeinsam mit Oberstabsarzt Seitz, im Pharmakologischen Institut zu Erlangen Versuche über wachstumshemmende Wirkung von Sublimat, Karbolsäure, Lysol, Formaldehyd und Wasserstoffsuperoxyd auf Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus pyocyaneus angestellt. (Impfung von je 10 ccm, mit dem Antiseptikum versetzter, Nährbouillon; Brutwärme = 37° C; Beobachtung nach 24, 48, 72 Stunden). Die Resultate sind in den nachstehenden Tabellen wiedergegeben.

Sublimat.

| Konzentration | Staphylococcus pyog. aur. | | | Bac. pyocyaneus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
| 0,1 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,075 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,05 % | — | — | — | ± | + | + |
| 0,025 % | ± | + | + | + | + | + |
| 0,01 % | + | + | + | + | + | + |

### Karbolsäure.

| Konzentration | Staphylococcus pyog. aur. | | | Bac. pyocyaneus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
| 1 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,75 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,5 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,25 % | + | + | + | ± | + | + |
| 0,1 % | + | + | + | + | + | + |

### Lysol.

| Konzentration | Staphylococcus pyog. aur. | | | Bac. pyocyaneus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
| 1 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,75 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,5 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,25 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,1 % | + | + | + | + | + | + |

### Formaldehyd.

| Konzentration | Staphylococcus pyog. aur. | | | Bac. pyocyaneus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
| 0,1 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,075 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,05 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,025 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,01 % | ± | + | + | + | + | + |

### Wasserstoffsuperoxyd.

| Konzentration | Staphylococcus pyog. aur. | | | Bac. pyocyaneus | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. | nach 24 Std. | 48 Std. | 72 Std. |
| 1 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,75 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,5 % | — | — | — | — | — | — |
| 0,25 % | — | — | — | ± | + | + |
| 0,1 % | + | + | + | + | + | + |

Für die Prüfung der *keimtötenden Wirkung* hatte die Überbringung der, dem Desinficiens ausgesetzt gewesenen, Bakterien in optimale Lebensbedingungen, sowie die sichere Entfernung des Desinficiens durch chemische, Niederschlag bewirkende, Körper einen großen Fortschritt der Methodik bedeutet. GEPPERT hatte für Desinfektionsversuche Aufschwemmungen von Sporen bezw. Bakterien benutzt; mit BEHRING war man aber wieder zur allgemeinen Benutzung der altbewährten Seidenfädenmethode zurückgekehrt. Die Seidenfädenmethode ist aber, wie im „Methodologischen Teile“ auseinandergesetzt wurde, gewissermaßen eine „Alles oder Nichts“-Methode. Nur wenn *alle*, auch die resistentesten

Keime, die dem Seidenfaden anhaften, abgetötet sind, wird dem Mittel desinfizierende Wirkung zugesprochen. Es ist aber bereits oben betont worden, daß es in der Praxis nicht darauf ankommt, alle, auch die resistentesten Dauerformen, in kurzer Zeit abzutöten. Dies wäre ja freilich das Ideal, und anfangs glaubte man auch, dieses Ideal erreichen zu können. Aber tatsächlich hat sich jene Forderung als unerfüllbar erwiesen. Die 0,1 % Sublimatlösung ist nun nicht etwa, weil sie nicht, wie KOCH zuerst geglaubt hatte, in wenigen Minuten die resistenten Milzbrandsporen abtötet, ein unbrauchbares oder auch nur unzureichendes Desinficiens. In praxi genügt die 0,1 % $HgCl_2$-Lösung in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle vollständig, die in Betracht kommenden Keime zu vernichten, oder wenigstens so weit, der Zahl oder der Toxicität nach, abzuschwächen, daß der Organismus mit ihnen fertig werden kann. Mit der Seidenfädenmethode erhält man nun, bei Anwendung der GEPPERTschen Kautelen, bei den stärksten Desinfizientien: 0,1 % Sublimat, 5 % Karbolsäure, bei selbst stunden- und tagelanger Einwirkung auf Milzbrandsporen häufig noch negatives Resultat bezüglich der desinfizierenden Wirkung, d. h. Trübung der, mit dem Seidenfaden beschickten, Bouillon etc. Dabei ist sicher, daß weitaus der größte Teil der Keime, vielleicht 99 Proz. und darüber, durch das $HgCl_2$ etc. abgetötet, und nur einige wenige, besonders resistente, übrig geblieben sind. Wie viele Keime aber tatsächlich vernichtet worden sind, erlaubt die Seidenfädenmethode nicht anzugeben. Hier stellt nun die von PAUL und KRÖNIG[16]) angegebene Granatmethode (s. S. 134) einen großen Fortschritt dar, da man mit ihr zahlenmäßig angeben kann, wieviel Keime durch eine 0,1 % . . 0,05 % . . 0,01 % Sublimatlösung nach 1 . . 2 . . 5 etc. Minuten langer Einwirkung abgetötet worden — oder vielmehr, wie viele noch am Leben geblieben sind.

Die Handhabung der Methode ist im „Methodologischen Teil" dieses Kapitels ausführlich geschildert. Die Brauchbarkeit der Methode erhellt aus der nachstehenden, der Arbeit von PAUL und KRÖNIG entnommenen Tabelle.

| Dauer der Einwirkung in Minuten | Sublimat, 1 g Mol. in | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 16 l. | 32 l. | 64 l. | 128 l. | 256 l. | 512 l. |
| 2 | 549 | 1950 | — | — | — | — |
| 3 | 323 | — | 678 | — | 3829 | — |
| 4 | 236 | 578 | — | — | — | — |
| 5 | 138 | — | — | 961 | — | — |
| 6 | 82 | 327 | 310 | — | 2069 | — |
| 7 | 42 | — | — | — | — | — |
| 8 | 19 | 160 | — | — | — | — |
| 9 | 10 | — | 168 | — | — | — |
| 10 | 10 | 94 | — | 397 | 520 | 2027 |
| 12 | 1 | 34 | 38 | — | — | — |
| 14 | 0 | 13 | — | — | — | — |
| 15 | — | — | 10 | 178 | 302 | 749 |
| 16 | — | 5 | — | — | — | — |
| 18 | — | 3 | 5 | — | — | — |
| 20 | — | 2 | — | 41 | 231 | 612 |
| 21 | — | — | 3 | — | — | — |
| 22 | — | 1 | 2 | — | — | — |
| 24 | — | 0 | — | — | — | — |
| 25 | — | — | 1 | 9 | 121 | 432 |

| Dauer der Einwirkung in Minuten | Sublimat, 1 g Mol. in | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 16 l. | 32 l. | 64 l. | 128 l. | 256 l. | 512 l. |
| 27 | — | — | 1 | — | — | — |
| 30 | — | — | 0 | 7 | 46 | 306 |
| 35 | — | — | — | 3 | 21 | 227 |
| 40 | — | — | — | 2 | 7 | 183 |
| 45 | — | — | — | 1 | — | 151 |
| 50 | — | — | — | 1 | 5 | 133 |
| 55 | — | — | — | 1 | — | — |
| 60 | — | — | — | 1 | 1 | 79 |
| 70 | — | — | — | — | 1 | 16 |
| 80 | — | — | — | — | 0 | 10 |
| 90 | — | — | — | — | — | 5 |
| 100 | — | — | — | — | — | 3 |
| 110 | — | — | — | — | — | 3 |
| 120 | — | — | — | — | — | 2 |

Die Untersuchungen von PAUL und KRÖNIG sind nicht nur von speziell bakteriologischem Interesse, sondern haben durch die Mithineinziehung wichtiger physikalisch-chemischer Probleme allgemeine Bedeutung für die Biologie erhalten. Die allgemein wichtigen Resultate der PAUL und KRÖNIGschen Untersuchungen sind in Kapitel I ausführlich besprochen worden. Die speziell bakteriologischen Resultate werden in dem Folgenden, bei der Besprechung der einzelnen Antiseptika, Berücksichtigung finden.

Ungefähr gleichzeitig mit den wichtigen Untersuchungen von PAUL und KRÖNIG erschien eine experimentelle Arbeit von SCHEURLEN und SPIRO[17]), die ähnliche Probleme behandelt und zu ganz analogen Resultaten führt. SCHEURLEN und SPIRO verglichen verschieden ionisierte Metallsalze (Hg- und Fe-Verbindungen) und zeigten, daß nur solche Lösungen stark desinfizierend wirken, die das Hg bezw. Fe als Ion enthalten.

Versuche mit Aufschwemmung von Milzbrandsporen*).

| Substanz | Zahl der Milzbrandkolonien nach | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 Min. | 15 Min. | 45 Min. | 18 Std. | 48 Std. |
| Sublimat 0,1 % | 60 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quecksilberkaliumhyposulfit 0,232 % | 450 | 500 | 150 | 200 | 100 |
| Quecksilberkaliumhyposulfit 2,32 % | 70 | 46 | 77 | 54 | 35 |

Versuche mit Aufschwemmung von Typhusbacillen.

| Substanz | Zahl der Typhuskolonien nach | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 Min. | 10 Min. | 2 Std. | 24 Std. |
| Eisenchlorid 1 % | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ferricyankalium 2,27 % | 650 | 750 | 650 | 800 |
| Eisenvitriol 1,71 % | 150 | 0 | 0 | 0 |
| Ferrocyankalium 2,03 % | 800 | 850 | 700 | 800 |
| Wasser | 800 | — | 750 | — |

*) Zu je 10 ccm Lösung des Antiseptikums wurde 1 Platinöse filtrierter Milzbrandsporenaufschwemmung zugefügt, umgeschüttelt, nach verschiedenen Zeiten eine Platinöse entnommen, in flüssigen Agar übertragen und derselbe zur Platte ausgegossen.

Andererseits lehrten SCHEURLEN und SPIRO eine metallorganische Hg-Verbindung kennen, die, wiewohl sie keine Hg-Ionen enthält, doch eminent antiseptisch wirkt. Es ist dies das Quecksilberäthyl, das als Chlorid, $HgC_2H_5Cl$, und als Sulfat, $(HgC_2H_5)_2SO_4$ geprüft wurde.

Versuch mit Aufschwemmung von Milzbrandsporen.

| Substanz | Zahl der Milzbrandkolonien nach | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1/2 Min. | 10 Min. | 30 Min. | 1 Std. | 24 Std. |
| Sublimat 1 : 1000 | 85 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Quecksilberäthylchlorid 1 : 10 000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quecksilberäthylsulfat 1 : 10 000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quecksilberäthylchlorid 1 : 50 000 | 120 | 150 | 160 | 95 | 110 |
| Quecksilberäthylsulfat 1 : 50 000 | 210 | 200 | 280 | 250 | 200 |
| Quecksilberäthylchlorid 1 : 100 000 | 180 | 200 | 220 | 150 | 150 |
| Quecksilberäthylsulfat 1 : 100 000 | 230 | 250 | 300 | 250 | 200 |

Diese Versuche beweisen, daß das Radikal $HgC_2H_5$ eine außerordentliche Giftwirkung auf Milzbrandsporen entfaltet, die sogar die des Hg-Ions weitaus übertrifft*).

Das Phenol ist schwach ionisiert. Seine antiseptische Wirkung ist nicht so sehr an das Ion $C_6H_5O$, als vielmehr an das ganze Molekül $C_6H_5OH$ gebunden. Wäre das erstere der Fall, so müßte das Phenolnatrium ein bedeutend stärkeres Desinficiens sein, als das Phenol, da das Salz viel stärker dissoziiert ist als die Karbolsäure. Dies ist aber nicht der Fall, wie die nachstehende Tabelle zeigt.

Versuch mit Aufschwemmung von Typhusbacillen.

| Substanz | Zahl der Typhuskolonien nach | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 Min. | 5 Min. | 10 Min. | 15 Min. | 20 Min. | 30 Min. | 50 Min. | 1 Std. | 1 1/2 Std. |
| Phenol 1 % | 1200 | 180 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Phenolnatrium 1,23 % | 1000 | 1000 | 1000 | 900 | 350 | 20 | 4 | 0 | 0 |

Das Phenol wirkt also nicht als Ion, sondern als Gesamtmolekül.

Die Ionisierung des $HgCl_2$ kann herabgemindert werden, wenn man der $HgCl_2$-Lösung ein Salz mit gleichem Anion, z. B. NaCl, zufügt. Dementsprechend geht auch die desinfizierende Wirkung einer $HgCl_2$-Lösung bei Zusatz von NaCl herab (vergl. S. 32).

Versuch mit Aufschwemmung von Milzbrandsporen.

| Substanz | Zahl der Milzbrandkolonien nach | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 Min. | 5 Min. | 10 Min. | 30 Min. | 1 Std. | 24 Std. | 48 Std. |
| Sublimat 1 : 1000 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sublimat 1 : 1000 + 20 % Chlornatrium | 200 | 200 | 100 | 300 | 250 | 3 | 1 |

*) Bei den Versuchen von SCHEURLEN und SPIRO wurden die Hg-Verbindungen nicht nachträglich durch Schwefelammonium unwirksam gemacht; es wurde daher eine — wenn auch geringe — Menge der Hg-Verbindungen auf den Nährboden mitübertragen. Dies heben PAUL und KRÖNIG hervor[18]), die denn auch für die desinfizierende Wirkung des Quecksilberäthyls für Milzbrandsporen weit geringere Werte (geringer als von $HgCl_2$) erhielten.

Umgekehrt steigt die desinfizierende Wirkung der Karbolsäure (und anderer Phenole), wenn man der wässerigen Lösung des Desinficiens Chlornatrium (oder ein anderes Salz) zusetzt. Dies hat zuerst SCHEURLEN[19]) erwiesen.

Versuch mit Aufschwemmung von Staphylococcus pyogenes aureus. Kultur in Agar, bei 37° C.

| Lösung | Zahl der Kolonien nach | | |
|---|---|---|---|
| | 1/4 Min. | 1/2 Min. | 1 Min. |
| 1 % Karbol | — | — | 32 400 |
| 1 % Karbol + 24 % NaCl | 8 | 0 | 0 |
| 1 % o-Kresol | — | — | 16 800 |
| 1 % o-Kresol + 13 % NaCl | 7 | 2 | 0 |
| 1 % m-Kresol | — | — | 10 800 |
| 1 % m-Kresol + 12 % NaCl | 3 | 1 | 0 |
| 24 % Kochsalz | 45 000 | 46 200 | 37 800 |

Versuch mit Aufschwemmung von Milzbrandsporen.

| Lösung | Zahl der Kolonien nach | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 Std. | 5 Std. | 1 Tag | 2 Tag. | 3 Tag. | 4 Tag. | 5 Tag. | 6 Tag. | 7 Tag. |
| 1 ‰ Sublimat | 120 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| 1 % Karbol | 3000 | 1200 | 1520 | 2790 | 1950 | 1780 | 1650 | 1520 | 1200 |
| 1 % Karbol + 24 % NaCl | 2500 | 520 | 96 | 6 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| 3 % Karbol | 3350 | 1750 | 1200 | 1060 | 1120 | 960 | 1010 | 920 | 875 |
| 3 % Karbol + 12 % NaCl | 350 | 175 | 0 | 0 | 0 | — | — | — | — |
| 6 % Karbol | 2500 | 1110 | 1240 | 1100 | 550 | 220 | 50 | 36 | 15 |
| 1 % o-Kresol | 1110 | 835 | 877 | 994 | 925 | 1005 | 720 | 890 | 640 |
| 1 % o-Kresol + 13 % NaCl | 1450 | 13 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| 2,5 % o-Kresol | 620 | 100 | 160 | 95 | 53 | 36 | 41 | 6 | 0 |
| 24 % Kochsalz | 3000 | 2500 | 1730 | 3300 | 1800 | 1670 | 1420 | 1200 | 1200 |
| Aq. dest. | 3000 | 3000 | 1700 | 3600 | 2700 | 3000 | 2650 | 2500 | 2200 |

Nach diesen höchst merkwürdigen, aber durchaus eindeutigen, Resultaten SCHEURLENS wird die desinfizierende Wirkung der Karbolsäure wie des o-Kresol und m-Kresol durch Kochsalzzusatz ganz enorm verstärkt.

SCHEURLEN gibt noch folgende Tabelle über Desinfektionsversuche an Milzbrandsporenaufschwemmungen.

| Lösung | Zahl der Milzbrandkolonien nach | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1/2 Std. | 1 Tag | 2 Tag. | 3 Tag. | 4 Tag. | 5 Tag. | 6 Tag. | 7 Tag. | 8 Tag. |
| 2 % Karbol + 20 % NaCl | 4200 | 1560 | 540 | 120 | 0 | 0 | — | — | — |
| 1 % o-Kresol + 12 % NaCl | 3600 | 1620 | 850 | 250 | 40 | 0 | 0 | — | — |
| 1 % m-Kresol + 12 % NaCl | 5800 | 1870 | 600 | 320 | 75 | 0 | 0 | — | — |
| 1 % p-Kresol + 10 % NaCl | 7500 | 860 | 500 | 180 | 130 | 90 | 0 | 0 | — |
| 2 % Resorcin + 30 % NaCl | 3500 | 3840 | 3280 | 2950 | 2640 | 2040 | 1780 | 970 | 275 |
| 2 % Pyrogallol + 35 % NaCl | 4500 | 2870 | 2540 | 420 | 380 | 290 | 160 | 70 | 60 |
| 2 % Tannin + 15 % NaCl | 5200 | 2200 | 890 | 70 | 45 | 8 | 0 | 0 | — |
| 2 % Brenzkatechin + 35 % NaCl | 3800 | 3540 | 1860 | 945 | 570 | 320 | 220 | 115 | 40 |
| 2 % Hydrochinon + 25 % NaCl | 4700 | 2900 | 280 | 240 | 150 | 110 | 45 | 19 | 8 |
| 5 % Formalin + 12 % NaCl | 1 | 0 | 0 | — | — | — | — | — | — |
| 1 ‰ Sublimat | 35 | 0 | 0 | — | — | — | — | — | — |
| Aq. dest. | 5900 | — | — | — | — | — | — | — | 3720 |

Die Beobachtung von SCHEURLEN über die Verstärkung der desinfizierenden Kraft von Phenolen durch Zusatz von NaCl wurde von PAUL und KRÖNIG[16]), BECKMANN[20]), WEYLAND[21]), RÖMER[22]) bestätigt bezw. erweitert.

PAUL und KRÖNIG geben folgende Tabelle über den Einfluß des Zusatzes von Neutralsalzen (je 1 g Mol. zu 1 Liter Lösung) zu 4 % Karbollösung:

Granatmethode. — Milzbrandsporen. — Züchtung in Agar, bei 37° C.

| Lösung | Zahl der Kolonien nach 24 stünd. Einwirkung des Desinficiens |
|---|---|
| Acidum carbolicum liquefactum = 90 % | 710 |
| 4 % Karbol in Wasser | 1505 |
| 4 % Karbol in Alkohol | ∞ |
| 4 % Phenolnatrium in Wasser | ∞ |
| 4 % Karbol in Wasser + 1 g Mol. $NH_4Cl$ in 1 Liter | 336 |
| 4 % " " " + 1 " " LiCl in 1 Liter | 253 |
| 4 % " " " + 1 " " NaCl in 1 Liter | 131 |
| 4 % " " " + 1 " " KCl in 1 Liter | 174 |
| 4 % " " " + 1 " " KBr in 1 Liter | 295 |
| 4 % " " " + 1 " " KJ in 1 Liter | 368 |
| 4 % " " " + 1 " " NaBr in 1 Liter | 287 |
| 4 % " " " + 1 " " NaJ in 1 Liter | 365 |
| 4 % " " " + 1 " " $NaClO_3$ in 1 Liter | 280 |
| 4 % " " " + 1 " " $NaNO_3$ in 1 Liter | 422 |
| 4 % " " " + 1 " " $CH_3COONa$ in 1 Liter | 804 |
| 4 % " " " + 1 " " $C_6H_5 \cdot COONa$ in 1 Liter | 1963 |
| 4 % " " " + 1 " " $CH_3 \cdot COOH$ in 1 Liter | 160 |

BECKMANN zeigte, daß schon Zusatz von 1 Proz. NaCl die desinfizierende Wirkung der 1 % Karbollösung bedeutend steigere. Milzbrandsporen-vernichtende Wirkung übte allerdings 1 % Karbollösung erst bei einem Zusatz von 24 Proz. Kochsalz aus. — Nach RÖMER genügt bei 2 % Karbollösung schon ein Zusatz von 5,8 Proz. NaCl, um sporenvernichtende Wirkung zu erzielen. Über den Einfluß von allmählich steigendem NaCl-Zusatz zu 3 % Karbollösung gibt RÖMER folgende Tabelle:

Granatmethode. — Milzbrandsporen. — Züchtung in Gelatine, bei 22° C.

| Lösung | Zahl der Milzbrandkolonien nach | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 Tag | 3 Tag. | 4 Tag. | 5 Tag. | 6 Tag. | 7 Tag. | 8 Tag. | 9 Tag. | 10 Tag. | 12 Tag. | 15 Tag. |
| | 2520 | 5870 | | | | 9640 | | 900 | | | 900 |
| 3 % Karbol | 1390 | 1260 | — | — | — | 950 | — | 810 | — | — | 530 |
| | 2270 | 3890 | | | | 630 | | — | | | 480 |
| | 1480 | 2520 | 1070 | 570 | 440 | 300 | 304 | | 214 | 112 | 0 |
| 3 % Karbol + 1 % NaCl | 1010 | 1260 | 1010 | 820 | 570 | 445 | — | — | 226 | 150 | 0 |
| | 1450 | 1320 | 750 | 440 | 310 | 360 | — | | — | — | 0 |
| | 690 | 112 | 150 | 38 | 5 | 24 | 16 | 0 | 0 | | |
| 3 % Karbol + 4 % NaCl | 1320 | 260 | 64 | 86 | 7 | 31 | 5 | 0 | 0 | — | — |
| | 164 | 164 | 70 | 46 | 30 | 19 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 230 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 3 % Karbol + 8 % NaCl | 150 | 50 | 2 | 1 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 320 | 20 | 3 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | 630 | 24 | 4 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 3 % Karbol + 16 % NaCl | 340 | 16 | 5 | 2 | 0 | 0 | — | — | — | — | — |
| | 250 | 20 | 1 | — | 0 | 0 | | | | | |

Wie die verstärkende Wirkung des NaCl-Zusatzes zu erklären ist, ist vorläufig noch nicht klar. RÖMER nimmt an, daß das NaCl die Sporen der Einwirkung des Karbols zugänglicher mache. Er zeigte, daß längere (3tägige) Einwirkung schon relativ schwacher Kochsalzlösungen (5,8 %) die Milzbrandsporen in der Weise beeinflußt, daß sie durch eine Phenol (2 %)-Chlornatrium (5,8 %)-Lösung stärker geschädigt werden als nicht vorbehandelte Sporen.

SPIRO und BRUNS[23]) betonen, daß die Verstärkung der desinfizierenden Wirkung organischer Verbindungen durch Salze der Fähigkeit der letzteren, erstere auszusalzen, parallel geht. Salze, die das Phenol aus wässeriger Lösung nicht auszusalzen vermögen, wie z. B. das benzoesaure Natrium, besitzen keinen verstärkenden Einfluß. Ebensowenig läßt Zusatz von Harnstoff (20 Proz.), Glycerin (20 Proz.), Alkohol (20 Proz.) eine Verstärkung erkennen; Alkoholzusatz vermindert sogar deutlich die desinfizierende Kraft von Phenollösungen. Ammoniumsulfat, das auf Brenzkatechin ausfällend wirkt, verstärkt die desinfizierende Wirkung desselben, während Chlornatrium, das Brenzkatechin nicht ausfällt, die Wirkung nicht verstärkt. PAUL und KRÖNIG hatten gefunden, daß Salze, in äquimolekularen Mengen einer 4 % Karbollösung zugesetzt, die desinfizierende Wirkung der letzteren nicht in gleicher Weise verstärken; daß z. B. Na-Salze wirksamer sind als K-Salze. Aus den von ihnen mitgeteilten Zahlen (s. Tab. S. 163) läßt sich die Reihenfolge: NaCl, KCl, NaBr, NaJ, $NaNO_3$, $C_2H_3ONa$ aufstellen. Dieselbe Reihenfolge ergibt sich nach SPIRO und BRUNS bezüglich der Stärke der, Phenol aus wässeriger Lösung ausfällenden, Wirkung; nur werden die einwertigen Salze noch bei weitem durch die Wirkung der Sulfate übertroffen. — Durch das „Aussalzen" kommt die Karbolsäure in viel konzentrierterer Form zur Einwirkung, und daraus erklärt sich die Verstärkung wässeriger Karbollösungen durch den Salzzusatz.

KOCH hatte gezeigt, daß die Karbolsäure in alkoholischer oder öliger Lösung so gut wie gar keine desinfizierende Wirkung entfaltet. Dies ist von allen späteren Untersuchern bestätigt worden. Beim Phenol genügt schon ein geringer Zusatz von Alkohol zur wässerigen Lösung (20 Proz.), um die desinfizierende Kraft deutlich herabzumindern. Anders verhält sich ein mäßiger Zusatz von Alkohol bei Lösungen von Schwermetallsalzen (PAUL und KRÖNIG)[16]). Durch große Mengen Alkohol wird bei diesen die Dissoziation stark zurückgedrängt, und dadurch die desinfizierende Kraft sehr herabgemindert. Durch geringere Mengen wird aber der desinfektorische Effekt verstärkt, wie sich aus den nachstehenden Tabellen ergibt.

Granatmethode. — Milzbrandsporen. — Züchtung in Agar, bei 37° C.

| Lösung | Zahl der Kolonien nach 3 Min. langer Einwirkung des Desinficiens |
|---|---|
| 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ . . . . . . . . | 113 |
| 1 „ „ „ „ 16 „ „ + 5 % Alkohol . . | 383 |
| 1 „ „ „ „ 16 „ „ + 10 % „ . . | 199 |
| 1 „ „ „ „ 16 „ „ + 15 % „ . . | 184 |
| 1 „ „ „ „ 16 „ „ + 20 % „ . . | 86 |
| 1 „ „ „ „ 16 „ „ + 25 % „ . . | 70 |

| Lösung | Zahl der Kolonien nach 3 Min. langer Einwirkung des Desinficiens |
|---|---|
| 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ + 30 % Alkohol . . | 287 |
| 1 " " " " 16 " " + 40 % " . . | 335 |
| 1 " " " " 16 " " + 50 % " . . | 1824 |
| 1 " " " " 16 " " + 60 % " . . | 2380 |
| 1 " " " " 16 " " + 70 % " . . | 6400 |
| 1 " " " " 16 " " + 80 % " . . | ∞ |
| 1 " " " " 16 " " + 90 % " . . | ∞ |
| 1 " " " " 16 " " + 98 % " . . | ∞ |

| Lösung | Zahl der Kolonien nach 3 Min. langer Einwirkung des Desinficiens |
|---|---|
| 1 g Mol. $AgNO_3$ in 4 Liter $H_2O$ . . . . . . . . . | 2635 |
| 1 " " " " 4 " " + 10 % Alkohol . . | 2138 |
| 1 " " " " 4 " " + 20 % " . . | 1397 |
| 1 " " " " 4 " " + 30 % " . . | 165 |
| 1 " " " " 4 " " + 40 % " . . | 117 |
| 1 " " " " 4 " " + 50 % " . . | 3 |
| 1 " " " " 4 " " + 60 % " . . | 20 |
| 1 " " " " 4 " " + 70 % " . . | 960 |
| 1 " " " " 4 " " + 80 % " . . | ∞ |
| 1 " " " " 4 " " + 90 % " . . | ∞ |
| 1 " " " " 4 " " + 98 % " . . | ∞ |

Aus den Tabellen geht hervor, daß die Verstärkung beim Silbernitrat eine viel bedeutendere ist als beim Sublimat. Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß ersteres in 50 %, letzteres in 25 % Spiritus am besten wirkt. Beim Silbernitrat beginnt die Verstärkung schon bei einer alkoholischen Lösung von 10 Proz., während beim Sublimat zunächst eine Abschwächung der Desinfektion eintritt, und die Verstärkung erst bei 20 Proz. einsetzt.

---

In dem Vorstehenden sind diejenigen Arbeiten über antiseptische und desinfizierende Wirkung chemischer Substanzen besprochen, die allgemeinere Bedeutung haben. Es sind außerdem eine Unzahl Einzeluntersuchungen über die antiseptische Wirkung einzelner Körper angestellt worden, die hier selbstverständlich nicht sämtlich aufgeführt werden können. Ich gebe im nachstehenden die Resultate dieser Untersuchungen in einer systematischen Übersicht (nach chemischer Zusammengehörigkeit), wieder, wobei ich in der Hauptsache dem Abschnitt: „Schädigung der Mikroorganismen durch chemische Einwirkungen“ von Gottschlich in Flügges „Mikroorganismen“ [24]) folge, die Literatur aber bis auf den derzeitigen Standpunkt ergänze.

1. **Säuren, Alkalien, Salze, Halogene.** Nach v. Lingelsheim [26]) zeigen Säuren die gleiche entwickelungshemmende Wirkung auf Milzbrandsporen in Rinderblutserum, wenn sie in gleichem, titrimetrisch festzustellendem, Aciditätsgrade im Nährboden vorhanden sind. Es gilt dies sowohl für anorganische wie für organische Säuren: für Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Oxalsäure,

Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Citronensäure. Der Säuregehalt, bei dem eine Entwickelung der Milzbrandsporen ausbleibt, ist für alle Säuren annähernd gleich; er entspricht ca. 40 ccm Normalsäure pro 1 Liter Nährflüssigkeit. Betreffs der anorganischen Säuren stimmt dieses Resultat mit den, bei der Prüfung der allgemeinen Protoplasmagiftwirkung erhaltenen, überein (vergl. die Untersuchungen von KAHLENBERG und TRUE, HEALD etc. Kap. I, S. 105); bei den organischen Säuren hatte sich bezüglich der Wirkung auf Keimpflanzen ein anderes Resultat ergeben; jedoch ist ein Teil derjenigen Säuren, die ein, von der Regel abweichendes, Verhalten zeigten (neben der Ameisensäure z. B. die Buttersäure — gegenüber der Essigsäure und Propionsäure) von v. LINGELSHEIM nicht untersucht worden. — Die Resultate v. LINGELSHREIMS wurden von BOER[27]) bestätigt. BOER zeigte ferner, daß der zur Enwickelungshemmung notwendige Aciditätsgrad bei verschiedenen Arten verschieden ist; Rotzbacillen werden z. B. erst durch einen 6mal höheren Säuregehalt in ihrer Entwickelung gehemmt als Cholerabacillen. — Bezüglich der wachstumshemmenden Wirkung der Säuren macht sich ein großer Unterschied geltend, ob man bei der Züchtung von neutraler oder von alkalischer Bouillon etc. ausgeht; es findet dabei nicht etwa bloß einfache algebraische Addition der Acidität und Alkaleszenz von Nährsubstrat und hinzukommender Säure statt, sondern der Unterschied fällt bei verschiedenen Bakterien (z. B. Cholera- und Diphtheriebacillen) in entgegengesetztem Sinne aus, je nachdem das betreffende Bakterium in alkalischer oder in neutraler Bouillon seine optimalen Lebensbedingungen findet. — Abtötung von Milzbrandbacillen erfolgt, wenn ca. 80 ccm Normalsäure in einem Liter Nährflüssigkeit enthalten sind. — Milzbrandsporen werden nur von konzentrierten Lösungen von Salzsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure abgetötet; stärkere Verdünnungen bezw. andere Säuren sind auch bei langdauernder Einwirkung machtlos.

PAUL und KRÖNIG[16]) erhielten etwas abweichende Resultate bezüglich der desinfizierenden Wirkung der Säuren. In starker Verdünnung (in der die Säuren vollständig dissoziiert sind) wirkten sie bei gleicher Acidität ungefähr gleich: Staphylococcus pyogenes aureus wurde bei einer Konzentration von 1 Äq. der starken Säuren auf 16 Liter $H_2O$ in 5—12 Minuten abgetötet, während bei Essigsäure und anderen Säuren noch zahlreiche Kolonien aufkeimten. — Bei stärkeren Konzentrationen der Säuren (1 Äq. : 1 Liter) ist die Desinfektionswirkung der Säuren HCl, HBr, HFl, $HClO_4$, $HNO_3$ — trotz annähernd gleicher Dissoziation — eine sehr verschiedene; so besitzt z. B. die Flußsäure eine spezifisch starke Wirkung; sie übertrifft, wiewohl sie viel weniger dissoziiert ist, die Salpetersäure und andere „starke“ Säuren an Desinfektionswirkung. — Von den stark dissoziierten organischen Säuren nimmt die Trichloressigsäure ihren Platz neben der Salpetersäure ein, während die Oxalsäure die Schwefelsäure etwas übertrifft. Die schwach dissoziierten organischen Säuren, Ameisensäure, Essigsäure etc., desinfizieren nur sehr schwach. Bei Blausäure ist auch nach 30 Stunden keine Abtötung von Milzbrandsporen zu konstatieren.

(Siehe Tabelle p. 167.)

Während nach v. LINGELSHEIM die Säuren, auf gleichen Gehalt an Normalsäure berechnet, sich bezüglich ihrer antiseptischen Wirkung annähernd gleich verhalten, spielt bei den Alkalien die chemische Natur des einzelnen Alkalis für die Größe des antibakteriellen Effektes eine

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 10 Kolonien.

| Verbindung | nach 20 Min. | 120 Min. | 5 Std. 25 Min. | 8 Std. 15 Min. | 30 Std. 30 Min. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. HFl in 1 Liter $H_2O$ | 139 Kol. | 0 Kol. | 0 Kol. | 0 Kol. | 0 Kol. |
| 1 „ „ HCl in 1 Liter $H_2O$ | — | 385 „ | 38 „ | 5 „ | — |
| 1 „ „ HCl in 2 Liter $H_2O$ | — | — | 287 „ | — | — |
| 1 „ „ HBr in 1 Liter $H_2O$ | — | 217 Kol. | 4 „ | 1 Kol. | — |
| 1 „ „ HCN in 1 Liter $H_2O$ | — | — | — | — | 3020 Kol. |
| 1 „ „ $HClO_4$ in 1 Liter $H_2O$ | — | 123 Kol. | 1 Kol. | — | — |
| 1 „ „ $HNO_3$ in 1 Liter $H_2O$ | 191 Kol. | 0 „ | 0 „ | 0 Kol. | 0 Kol. |
| 1 „ „ $H_2SO_4$ in 1 Liter $H_2O$ | — | — | 424 „ | 285 „ | — |
| 1 „ „ $H_2SO_4$ in 2 Liter $H_2O$ | — | — | 491 „ | 405 „ | 112 Kol. |
| 1 „ „ $H_2SiFl_6$ in 1 Liter $H_2O$ | — | 633 Kol. | — | — | — |
| 1 „ „ $H_3PO_4$ in 1 Liter $H_2O$ | — | — | — | 1090 Kol. | 719 Kol. |
| 1 „ „ $CCl_3COOH$ in 1 Liter $H_2O$ | 243 Kol. | 0 Kol. | 0 Kol. | 0 „ | 0 „ |
| 1 „ „ $(COOH)_2$ in 2 Liter $H_2O$ | — | — | 97 „ | 34 „ | — |
| 1 „ „ HCOOH in 1 Liter $H_2O$ | — | — | 2500 „ | 2280 „ | — |
| 1 „ „ $CH_3COOH$ in 1 Liter $H_2O$ | — | — | — | 2780 „ | — |

ausschlaggebende Rolle. So ist zur Hemmung der Entwickelung von Milzbrandbacillen in Rinderblutserum von Baryumhydroxyd ein Gehalt von 4,64 ccm Normallauge, von Natronlauge 11 ccm, von Ammoniak 70 ccm auf 1 Liter notwendig; Ammoniak wirkt also siebenmal schwächer als Natronlauge. Stark entwickelungshemmend wirkt das Thalliumkarbonat (1:7500) und das Lithiumkarbonat (1:2000). Sporentötend wirken — bei gewöhnlicher Temperatur — nur die Alkalihydrate, nicht die Karbonate. Die Hydrate wirken auch nur in stärkeren Konzentrationen, erweisen sich aber wirksamer als die Säuren. Nach BEHRING[15]) werden Milzbrandsporen durch 30 % NaOH in 10 Minuten, durch 4 % NaOH (= Normallösung) in 45 Minuten abgetötet.

PAUL und KRÖNIG[12]) untersuchten KOH, NaOH, LiOH und $NH_4OH$ auf keimabtötende Wirkung. Die annähernd gleich stark dissoziierten KOH, NaOH, LiOH wirkten ungefähr gleich stark, während das nur wenig dissoziierte $NH_4OH$ sich äußerst schwach wirksam erwies.

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 7 Kolonien.

| Verbindung | nach 3 Std. 30 Min. | 8 Std. 15 Min. | 18 Std. | 33 Std. 15 Min. |
|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. KOH in 1 Liter $H_2O$ | 585 Kol. | 31 Kol. | 0 Kol. | 0 Kol. |
| 1 „ „ NaOH in 1 Liter $H_2O$ | 619 „ | 33 „ | 0 „ | 0 „ |
| 1 „ „ LiOH in 1 Liter $H_2O$ | 778 „ | 44 „ | 0 „ | 0 „ |
| 1 „ „ $NH_4OH$ in 1 Liter $H_2O$ | ∞ „ | ∞ „ | ∞ „ | 3500 „ |

Von Staphylococcus pyogenes aureus keimten bei einer Konzentration von 1 KOH bezw. NaOH bezw. LiOH : 4 Liter nach 5 Minuten noch mehrere hundert Kolonien auf, während die starken Mineralsäuren bei einer Konzentration von 1:16 Liter in 5 Minuten alle Keime abtöteten.

Die Karbonate und Seifen entwickeln zwar nicht bei gewöhnlicher Temperatur, wohl aber bei erhöhter Temperatur energische Desinfektionswirkung. In gewöhnlicher Waschlauge von ca. 1,4 Proz. Sodagehalt sterben nach BEHRING[15]) selbst die resistentesten Milzbrandsporen bei 85° C in 8—10 Minuten, bei 75° in 20 Minuten ab; 10 % Lösung von

Schmierseife zeigt fast dieselbe Wirkung. Nach HEIDER werden in 2 % Lösung von reiner Soda bei 75° C Milzbrandsporen erst nach 1—2 Stunden abgetötet. — Auf Cholera- und Typhusbacillen äußern gewöhnliche Seifenlösungen auch schon bei Zimmertemperatur eine bedeutende desinfizierende Wirkung (DI MATTEI, JOLLES)[24]. Nach REITHOFFER[27]) tötet 10 % Kaliseife Choleravibrionen in 1/2 Minute; 2 % Kaliseife in 1 Minute, 2 % Schmierseife in 5 Minuten; 0,5 % Kaliseife in 5 Minuten, 0,5 % Schmierseife in 30 Minuten. Typhusbacillen werden durch 10 % Kaliseife in 1 Minute, durch 5 % in 3 Minuten abgetötet. Noch schwächer wirkt die 5 % Lösung auf Bacterium coli. Staphylococcus pyogenes aureus wird durch 10—20 % Kaliseife selbst in 1 Stunde nicht abgetötet.

Im Gegensatz zu Ammoniak wirkt das Hydroxylamin, $NH_2OH$, stark wachstumshemmend; als Chlorhydrat hebt es bei einem Zusatz von 1:1500 zu Rinderblutserum die Entwickelung von Milzbrandbacillen auf, ist also neunmal wirksamer als Karbolsäure (BEHRING[15]). Nach HEINISCH hat es bedeutende entwickelungshemmende, aber nur geringe abtötende Wirkung. — ZAHN fand im Erlanger Pharmakologischen Institute bei 0,1 % Zusatz zu Bouillon deutliche Beeinträchtigung des Wachstums von Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus pyocyaneus[29]).

Ätzkalk, Calciumhydroxyd, wirkt durch seine Alkaleszenz bakterientötend (die neutralen Salze, z. B. das Calciumkarbonat, sind unwirksam). Ätzkalk tötet nach LIBORIUS Cholerabouillonkulturen, die reichliche Eiweißgerinnsel enthalten, bereits in einer Konzentration von 0,4 Proz. in wenigen Stunden. Nach PFUHL genügte in Kanalwasser ein Gehalt von 1,5 Proz. Ätzkalk, um Typhus- und Cholerabacillen binnen 1 Stunde zu vernichten, wenn die Flüssigkeit in steter Bewegung erhalten wurde; ohne Bewegung waren mehr als 3 Proz. erforderlich; für die Desinfektionspraxis ist am meisten 20 % Kalkmilch geeignet. Tünchung mit Kalkmilch tötet nach JÄGER[21]) die Erreger von Hühnercholera, Schweinerotlauf, Schweineseuche, Schweinepest und sporenfreie Milzbrandbacillen in zwei Stunden; Milzbrandsporen und Tuberkelbacillen dagegen bleiben nach dreimaligem Kalkanstrich selbst nach 6 Stunden noch intakt[24]).

Die doppeltkohlensauren Alkalien, $KHCO_3$, $NaHCO_3$ etc., die nur schwach alkalisch bezw. neutral reagieren, besitzen keine nennenswerte antibakterielle Wirkung.

Kochsalz, in dicker Lage auf Bakterienkulturen gestreut, wirkt nach FORSTER und DE FREYTAG auf Cholerabacillen nach einigen Stunden, auf sporenfreie Milzbrandbacillen in 18—24 Stunden abtötend, ist dagegen auf Typhusbacillen, Schweinerotlaufbacillen, Staphylokokken und Streptokokken, Milzbrandsporen und Tuberkelbacillen ohne Wirkung[24]).

Nach v. LINGELSHEIM wirkt Chlornatrium auf Milzbrandbacillen in Blutserum erst bei einem Zusatz von 1:12,5 entwickelungshemmend, Chlorcalcium bei 1:50, Chlorlithium bei 1:500. Chlorsaures Kalium ist ein sehr schwaches Antiseptikum; es wirkt nach BEHRING[10]) erst bei einem Zusatz von 1:5 entwickelungshemmend.

Halogene. In Gasform besitzen die Halogene relativ geringe, praktisch nicht verwertbare, Desinfektionswirkung. Sporenfreie Milzbrandbacillen werden in einem Glaskasten durch 0,18—0,3 Vol. Proz. Chlor in 24 Stunden, durch 0,3 Vol. Proz. Brom in 3 Stunden getötet, aber nur, wenn die Untersuchungsobjekte gut angefeuchtet, oder die Luft mit Wasserdampf gesättigt ist. In wässerigen Lösungen besitzen dagegen die Halogene sehr bedeutende desinfektorische Kraft. 0,2 % Chlorwasser vernichtet nach GEPPERT Milzbrandsporen schon nach 15 Sekunden;

vollständige Entwickelungshemmung zeigt sich bei einer Konzentration von 1:700. Die desinfizierende Wirkung wird noch erheblich gesteigert, wenn das Chlor in statu nascendi einwirkt (z. B. wenn man der zu desinfizierenden Masse Chlorkalk und langsam Salzsäure zufügt).

Chlorkalk (aus $CaCl_2$, CaOH und $Ca(ClO)_2$ bestehend) gibt schon infolge Einwirkung der Luft-Kohlensäure unterchlorige Säure ab, die dann weiter Cl abspaltet. Er tötet, zu 0,12 Proz. zu Bouillon zugesetzt, Cholera- und Typhusbacillen in 5 Minuten, Milzbrandbacillen in 1 Minute, zu 0,2 Proz. pyogene Kokken in 2 Minuten ab. Sehr widerstandsfähige Milzbrandsporen werden durch 5 % Chlorkalk erst in $4^1/_2$ Stunden getötet. Die Desinfektionskraft wird in eiweiß- und salzhaltigen Substraten stark herabgemindert; in Faeces z. B. werden Typhusbacillen erst durch 1 % Chlorkalk in 10 Minuten abgetötet.

Jodtrichlorid, $JCl_3$, ist ein sehr energisches Desinficiens: Cholerabacillen werden durch 0,05 Proz. in 1 Minute, Milzbrandbacillen durch 0,1 Proz. in 10 Sekunden, Milzbrandsporen durch 1 Proz. fast momentan abgetötet. In eiweiß- und salzreichen Gemischen erfährt die Wirksamkeit nur eine geringe Abschwächung. In Faeces werden Cholera- und Typhusbacillen durch 0,1 Proz. in 15 Minuten abgetötet.

Paul und Krönig [16]) geben über die bakterientötende Wirkung der Halogene nachstehende Tabelle:

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 5 Min. 38 Kolonien.

| Zeit | Chlor 1:16 Liter | Chlor 1:128 Liter | Chlor 1:571 Liter | Brom 1:16 Liter | Brom 1:128 Liter | Brom 1:571 Liter | Jod 1:571 Liter | J + KJ 1:571 Liter |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 Min. | 0 Kol. | 0 Kol. | — | 0 Kol. | 1 Kol. | — | — | — |
| 5 „ | 0 „ | 0 „ | 41 Kol. | 0 „ | 0 „ | 83 Kol. | 208 Kol. | 523 Kol. |

2. Metalloide. Ozon, $O_3$, als Gas in einem Raum verteilt, übt nach Wyssokowitsch [30]) bei einem Gehalt von 20—30 Milligramm pro 100 Kubikmeter eine gewisse Hemmung, namentlich auf langsam wachsende Arten aus. Steriler Nährboden wird durch Ozoneinwirkung so verändert, daß bei nachheriger Aussaat eine Entwickelungshemmung der überimpften Keime zu konstatieren ist. Nach Sonntag [31]) beginnt eine, immer noch unsichere, bakterizide Wirkung bei einem Gehalt von 13,53 mg $O_3$ pro 1 Liter, welche Konzentration aber bereits heftig zerstörende Wirkungen auf anderweitiges organisches Material ausübt. Ransome und Fullerton [32]) stellten Versuche mit Tuberkel-, Rotz- und Milzbrandbacillen ein. Ozon übte in trockenem Zustande gar keinen Einfluß auf die Vitalität dieser Bacillen aus. Wurde dagegen Ozon durch bakterienhaltige Flüssigkeit geleitet, so wurden die Bakterien abgeschwächt bezw. abgetötet. Hierauf beruht auch das, neuerdings mit Erfolg im großen angewandte, Verfahren der Sterilisation von Trinkwasser (Ohlmüller und Pralle [33]). Durch eine (mittels Elektrizität erzeugte) Ozonatmosphäre läßt man in einem „Sterilisationsturme" Wasser, das über eine Füllung von feinkörnigem Material läuft, tropfen. Es gelingt, Cholera-, Typhus-, Ruhr- und Colibakterien sicher abzutöten bei einer Ozonkonzentration von 3,4 bis 4 g pro 1 cbm Luft, Durchgang von 25 cbm Luft pro 1 Stunde, und einer Durchlaufsgeschwindigkeit von $8^1/_2$ bis 9 Minuten pro 1 cbm Wasser (Schröder und Proskauer [34]).

Wasserstoffsuperoxyd, $H_2O_2$, ist in wässeriger Lösung ein sehr starkes Desinficiens. Es vermag bei einem Zusatz von 1 Proz. zu Trinkwasser Typhus- und Cholerabacillen abzutöten. Nach BRUNS[35]) wirkt 3 % Wasserstoffsuperoxyd dem 0,1 % Sublimat gleich. Ich stellte Versuche über wachstumshemmende wie keimtötende Wirkung der chemisch-reinen Wasserstoffsuperoxydlösung von MERCK (30 Gewichtsprozent gleich 100 Volumprozent enthaltend) an. Es trat Wachstumshemmung ein von

Staphylococcus pyog. aur. bei Zusatz von 0,25 Proz. $H_2O_2$ zu steriler Bouillon.

Bacillus pyocyaneus bei Zusatz von 0,5 Proz. $H_2O_2$ zu steriler Bouillon.

An Seidenfäden angetrockneter

Staphylococcus pyog. aur. wurde durch 1 % $H_2O_2$ abgetötet in 10 Minuten;

Bacillus pyocyaneus wurde durch 1 % $H_2O_2$ abgetötet in 15 Minuten.

Nach PAUL und KRÖNIG[16]) werden Milzbrandsporen durch 3 % $H_2O_2$ in 1 Stunde abgetötet.

Schwefelwasserstoff, $H_2S$, soll als Gas auf Bac. pyocyaneus, Spirill. cholerae, Spirill. Finkleri schädigend einwirken (FRANKLAND). Nach GRAUER soll $SH_2$-Gas selbst bei stundenlanger Einwirkung auf Cholera-, Milzbrand-, Typhus-, Tuberkelbacillen ganz ohne Einfluß sein.

Stickoxyd, NO, soll nach FRANKLAND auf Pyocyaneus, Cholera, FINKLERsche Spirillen rasch abtötend, Stickoxydul, $N_2O$, nur entwickelungshemmend wirken.

Fluornatrium verzögert nach MARPMANN[36]) bereits bei einem Gehalt von 0,2 g auf 1 Liter Flüssigkeit die Zersetzung von Milch, Wein, Bier, Most bei Zimmertemperatur. Bei einem Zusatz von 0,4 Proz. Fluornatrium blieben alle Proben auch noch nach 10 Tagen steril. Nach ZAHN hemmt 0,5 % FlNa die Entwickelung von Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus pyocyaneus deutlich, aber nicht vollständig[30]).

Die Salze der arsenigen Säure haben nach BEHRING gegenüber Milzbrandbacillen in Blutserum ungefähr halb so starke Wirkung wie das Quecksilberchlorid.

Die Doppelverbindung des Antimons, Fluorantimonfluorkalium, steht nach BEHRING in der entwickelungshemmenden Wirkung dem Quecksilberchlorid nur wenig nach.

Das Wismut wirkt als schwerlösliche Verbindung, als Bismutum subnitricum, ähnlich wie das Kalomel, in festen Nährböden das Wachstum verschiedener Bakterien hemmend (BEHRING).

Im nachstehenden gebe ich eine, dem Werke BEHRINGS: „Infektion und Desinfektion" (S. 86) entnommene Tabelle wieder. Es findet Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen in Blutserum statt bei

| Präparat | Proz.gehalt | Verhältnis | Normallauge- bezw. Säurezusatz zu 1 l., der zur Entwickelungshemmung ausreicht |
|---|---|---|---|
| Natronlauge, NaOH | 0,044 | 1 : 2270 | 11,00 |
| Calciumhydroxyd, $Ca(OH)_2$ | 0,046 | 1 : 2175 | 12,40 |
| Baryumhydroxyd, $Ba(OH)_2$ | 0,4 | 1 : 250 | 4,64 |
| Ammoniak, $NH_3$ | 0,245 | 1 : 417 | 70,00 |
| Salzsäure, HCl | 0,18 | 1 : 555 | 50,00 |
| Schwefelsäure, $H_2SO_4$ | 0,25 | 1 : 400 | 50,00 |
| Salpetersäure, $HNO_3$ | 0,26 | 1 : 384 | 50,00 |
| Phosphorsäure, $H_3PO_4$ | 0,28 | 1 : 350 | — |

| Präparat | Proz.gehalt | Verhältnis | Normallauge- bezw. Säurezusatz zu 1 l., der zur Entwickelungshemmung ausreicht |
|---|---|---|---|
| Ameisensäure, H·COOH | 0,276 | 1:370 | 60,00 |
| Essigsäure, $CH_3 \cdot COOH$ | 0,36 | 1:275 | 60,00 |
| Oxalsäure, $(COOH)_2$ | 0,22 | 1:440 | 50,00 |
| Milchsäure, $C_3H_6O_3$ | 0,40 | 1:250 | 45,00 |
| Malonsäure, $C_3H_4O_4$ | 0,26 | 1:384 | 50,00 |
| Buttersäure, $C_4H_8O_2$ | 0,65 | 1:156 | 80,00 |
| Weinsäure, $C_4H_6O_6$ | 0,45 | 1:222 | 60,00 |
| Valeriansäure, $C_5H_{10}O_2$ | 0,50 | 1:200 | 50,00 |
| Citronensäure, $C_6H_8O_7$ | 0,45 | 1:222 | 70,00 |
| Kochsalz, NaCl | 8,00 | 1:12,5 | — |
| Calciumchlorid, $CaCl_2$ | 2,00 | 1:50 | — |
| Lithiumchlorid, LiCl | 0,2 | 1:500 | — |
| Sek. Natriumphosphat, $Na_2HPO_4$ | 20,00 | 1:5 | — |
| Tert. Natriumphosphat, $Na_3PO_4$ | 0,8 | 1:125 | — |
| Kohlensaures Natrium, $Na_2CO_3$ | 0,2 | 1:500 | 11,00 |
| Saures kohlensaures Natrium, $NaHCO_3$ | 0,7 | 1:150 | — |
| Kohlensaures Kalium, $K_2CO_3$ | 0,25 | 1:400 | — |
| Kohlensaures Thallium, $Tl_2CO_3$ | 0,013 | 1:7500 | — |
| Kohlensaures Lithium, $Li_2CO_3$ | 0,05 | 1:2000 | — |
| Chlorsaures Kalium, $KClO_3$ | 20,00 | 1:5 | — |
| Ammoniumkarbonat $(NH_4)_2CO_3$ | 2,00 | 1:50 | 70,00 |

3. **Metalle und Metallsalze.** Manche Metalle üben als solche, in reinem Zustand, antiseptische Wirkung aus. Legt man ein Stückchen Gold in die Mitte einer Gelatineplatte, so bleibt in einem gewissen Umkreis das Wachstum der Bakterien aus. Die verschiedenen Arten werden in sehr verschiedenem Grade beeinflußt; Diphtherie- und Milzbrandbacillen, sowie Pyocyaneus sind stark, Cholerabacillen nur mäßig empfindlich, während Typhus- und Rotzbacillen gar nicht behindert werden (Miller). Außer dem metallischen Gold fand Behring auch Silber und Quecksilber, in geringerem Grade Kupfer, Nickel und Zink wirksam; Eisen, Blei und Zinn dagegen unwirksam. Die Wirkung kommt dadurch zustande, daß aus den Metallen durch die Einwirkung von Stoffwechselprodukten der Bakterien Spuren gelöst werden, die sich auf geringe Entfernung hin im Nährboden verbreiten. Wurden die Metallstückchen aus dem Nährboden entfernt, so war bei nochmaliger Besäung in dem Umgebungsbezirk der Metallstücke wiederum Entwickelungshemmung zu konstatieren, die um so vollständiger war, je mehr der Impfstrich sich dem Zentrum, wo früher das Metall gelegen hatte, näherte.

Von den Metallsalzen ist das am eingehendsten untersuchte das Quecksilberchlorid, das in dem vorhergehenden Abschnitte ausführlich besprochen worden ist.

Behring hat neben dem Sublimat eine größere Anzahl anderer Quecksilberverbindungen geprüft. Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen in Rinderblutserum wurde durch folgende Konzentrationen bewirkt:

Quecksilberchlorid + 3 Cyankalium bei 1:18000.
Quecksilberchlorid + 1 Cyankalium bei 1:15000.
Quecksilberchlorid + $^1/_2$ Cyankalium bei 1:12000.
Quecksilberchlorid bei 1:10000.
Quecksilberchlorid + 10 NaCl bei 1:15000.
Quecksilberchlorid + 3 $NH_4Cl$ bei 1:12000.

Quecksilbercyanid bei 1 : 18000.
Quecksilbercyanid-Cyankalium bei 1 : 24000.
Quecksilberoxycyanid bei 1 : 16000.
Quecksilberjodidjodkalium bei 1 : 20000.
Quecksilberformamid bei 1 : 10000.
1 Sozojodolquecksilber + 5 NaCl bei 1 : 6000.

Paul und Krönig[16]) geben über die Wirkung einer Anzahl Hg-Verbindungen folgende Tabelle.

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 32 Kolonien.

| Lösung | nach 6 Min. | 12 Min. | 20 Min. | 30 Min. |
|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ . . . . | 43 | 0 | 0 | 0 |
| 1 „ , $HgCl_2$ + 1 NaCl in 16 Liter $H_2O$ . | 124 | 5 | 0 | 0 |
| 1 „ „ $HgCl_2$ + 4 NaCl in 16 Liter $H_2O$ . | 382 | 51 | 3 | 2 |
| 1 „ „ $HgBr_2$ + 2 KBr in 16 Liter $H_2O$ . | 2988 | 311 | 178 | — |
| 1 „ „ $Hg(NO_3)_2$ + 1 $HNO_3$ in 16 Liter $H_2O$ | 2000 | 1511 | 889 | 560 |
| 1 „ „ $HgSO_4$ + 4 $H_2SO_4$ in 16 Liter $H_2O$ | 1800 | 1560 | 891 | 592 |
| 1 „ „ $Hg(C_2H_3O_2)_2$ + 1 $C_2H_4O_2$ in 16 L. $H_2O$ | 2737 | 2052 | 2034 | 1294 |
| 1 „ „ $HgNO_3$ in 16 Liter $H_2O$ . . . . | — | 2116 | — | — |

Als ein stark wirksames Quecksilberpräparat haben Krönig und Blumberg[37]) das Quecksilberäthylendiamin kennen gelehrt, das sie insbesondere für die Händedesinfektion empfehlen. Von dem Quecksilberäthylendiamin soll eine 0,3 ‰ Lösung einer 0,1 % Sublimatlösung gleich wirken.

Silbersalze. Die Silbersalze kommen in ihrer entwickelungshemmenden Energie dem Sublimat fast gleich, übertreffen dasselbe sogar gegenüber dem Rotzbacillus. So werden nach Behring[10]) Milzbrandsporen in Rinderblutserum durch eine Silberoxyd-Pentamethylendiaminlösung bei 1 : 40000, durch eine Silbernitratlösung schon bei 1 : 80000 am Auskeimen verhindert; Vernichtung tritt bei 24-stündigem Verweilen in einer Silberoxyd-Pentamethylendiaminlösung von 1 : 2500 resp. nach 70-stündigem Aufenthalt in einer Silbernitratlösung von 1 : 12000 ein. Boer[27]) fand bei Anwendung von Silbernitrat für verschiedene pathogene Bakterien folgende Werte:

| Bakterienart | Entwickelungshemmung in Bouillon | Abtötung einer frisch geimpften Kultur innerhalb 2 Std. |
|---|---|---|
| Asporogene Milzbrandbacillen . . | 1 : 60 000 | 1 : 30 000 |
| Diphtheriebacillen . . . . . | 1 : 60 000 | 1 : 10 000 |
| Rotzbacillen . . . . . . . | 1 : 75 000 | 1 : 15 000 |
| Typhusbacillen . . . . . . | 1 : 50 000 | 1 : 4 000 |
| Cholerabacillen . . . . . . | 1 : 50 000 | 1 : 20 000 |

Die Silbersalze besitzen demnach sehr bedeutende entwickelungshemmende Wirkung; die keimtötende Wirkung ist geringer. In Blutserum leisten Silbersalze nach Behring etwa fünfmal mehr als Sublimat. In chloridhaltigen Medien erleidet die Wirksamkeit des Silbernitrats durch die Ausfällung des Silbers als AgCl eine sehr erhebliche Einbuße. Dieser Übelstand ist teilweise vermieden in dem Äthylendiaminsilberphosphat („Argentamin“), das bei Zusatz zu eiweiß- und chloridreichen Flüssigkeiten nur eine Trübung, keine Fällung, erzeugt.

Gegenüber vegetativen Formen (z. B. Gonokokken) soll in allen Nährböden die Wirkung des Argentamins der des $AgNO_3$ überlegen sein. Milzbrandsporen werden dagegen in einer $AgNO_3$-Lösung rascher abgetötet, als in einer gleichprozentigen Argentaminlösung.

PAUL und KRÖNIG[16]) geben über die desinfizierende Wirkung von Silbersalzen die nachstehenden Tabellen:

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 32 Kolonien.

| Lösung | nach 15 Min. | 60 Min. | 8 Std. 45 Min. |
|---|---|---|---|
| 1 g Mol. $AgNO_3$ in 4 Liter $H_2O$ . | 28 | 0 | 0 |
| 1 „ „ $AgClO_3$ „ 4 „ „ . | 39 | 0 | 0 |
| 1 „ „ $AgClO_4$ „ 4 „ „ . | 438 | 4 | 0 |
| 1 „ „ $Ag_2SiFl_6$ „ 8 „ „ . | 840 | 194 | 0 |
| 1 „ „ $C_6H_5SO_2 \cdot OAg$ „ 4 „ „ . | 1187 | 450 | 0 |
| 1 „ „ $C_6H_4 \cdot OH \cdot SO_2 \cdot OAg$ „ 4 „ „ . | 1783 | 383 | 0 |
| 1 „ „ $AgNO_3 + 2,5\ NH_3$ „ 4 „ „ . | ∞ | 852 | 0 |
| 1 „ „ $AgNO_3 + 10\ NH_3$ „ 4 „ „ . | ∞ | 18 | 0 |
| 1 „ „ $AgNO_3 + 1,5\ Na_2S_2O_3$ „ 4 „ „ . | ∞ | 4565 | 3627 |
| 1 „ „ $AgNO_3 + 2\ KCN$ „ 4 „ „ . | ∞ | 4395 | 3637 |
| 1 „ „ Argentamin „ 4 „ „ . | ∞ | — | 4200 |

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 32 Kolonien.

| Lösung | nach 60 Min. |
|---|---|
| 1 g Mol. $AgNO_3$ in 20 Liter $H_2O$ . . . | 27 |
| 1 „ „ $AgClO_3$ „ 20 „ „ . . . | 42 |
| 1 „ „ $AgClO_4$ „ 20 „ „ . . . | 219 |
| 1 „ „ $Ag_2SiFl_6$ „ 40 „ „ . . . | 575 |
| 1 „ „ $Ag_2SO_4$ „ 40 „ „ . . . | 1580 |
| 1 „ „ $CH_3COOAg$ „ 20 „ „ . . . | 800 |
| 1 „ „ $C_6H_5SO_2 \cdot OAg$ „ 20 „ „ . . . | 1654 |
| 1 „ „ $C_6H_4 \cdot OH \cdot SO_2 \cdot OAg$ „ 20 „ „ . . . | 1643 |

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 82 Kolonien.

| Lösung | nach 10 Std. 30 Min. |
|---|---|
| 1 g Mol. $AgNO_3$ in 200 Liter $H_2O$ . . . | 9 |
| 1 „ „ $AgClO_3$ „ 200 „ „ . . . | 10 |
| 1 „ „ $AgClO_4$ „ 200 „ „ . . . | 3 |
| 1 „ „ $Ag_2SiFl_6$ „ 400 „ „ . . . | 222 |
| 1 „ „ $Ag_2SO_4$ „ 400 „ „ . . . | 168 |
| 1 „ „ $CH_3COOAg$ „ 200 „ „ . . . | 46 |
| 1 „ „ $C_6H_5SO_2OAg$ „ 200 „ „ . . . | 734 |
| 1 „ „ $C_6H_4 \cdot OH \cdot SO_2 \cdot OAg$ „ 200 „ „ . . . | 122 |

Goldsalze. Das Auronatriumchlorat ist von BEHRING und BOER geprüft worden. Rotzbacillen in Bouillon werden erst bei einem Gehalte von 1:1000, Typhusbacillen in Bouillon bei 1:800 in 2 Stunden zum Absterben gebracht. Das Präparat wird sehr leicht von den organischen Substanzen der Nährlösungen, insbesondere von den Globulinen, angegriffen. Andere Goldsalze, wie das Aurokaliumcyanid, können bezüglich

der desinfizierenden Wirkung mit den Quecksilber- und Silbersalzen konkurrieren. PAUL und KRÖNIG[16]) geben über die desinfizierende Wirkung des Auronatrium chloratum, der Aurichlorwasserstoffsäure, des aurichlorwasserstoffsauren Natriums, des auricyanwasserstoffsauren Kaliums, und der Platinchlorwasserstoffsäure folgende Tabelle.

| Lösung | nach 15 Min. | 40 Min. | 60 Min. | 33 Std. |
|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. $HAuCl_4$ in 10 Liter $H_2O$ | 229 | 62 | 5 | 0 |
| 1 „ „ $NaAuCl_4$ „ 10 „ „ | — | — | 150 | 0 |
| 1 „ „ $NaAuCl_4 + 2\ NaCl$ „ 10 „ „ (Auronatrium chloratum der Pharmakopoe) | — | — | 208 | 0 |
| 1 g Mol. $HAuCl_4 + 5\ KCN$ in 10 Liter $H_2O$ | ∞ | ∞ | ∞ | 3300 in 3 Tagen 18 Std. |
| 1 „ „ $H_2PtCl_6$ „ 8 „ „ | ∞ | ∞ | ∞ | 580 |

Von den Kupfersalzen besitzt nach GREEN das Cuprum bichloratum die stärkste desinfizierende Wirkung; die Kupfersalze wirken um so stärker, je größer der Gehalt ihres Moleküls an Cu ist[24]).

Kupfer, Palladium und Platinsalze sind nach BEHRING von etwa fünfmal geringerer Wirkung als das Sublimat[10]).

Iridium-, Zinn-, Zink-, Eisensalze haben nur einen geringen desinfizierenden Wert. Eisenvitriol wirkt nach JÄGER selbst in Konzentrationen von 1:3 nicht auf Milzbrandsporen und Tuberkelbacillen, dagegen auf Hühnercholera, Schweinerotlauf, Schweineseuche und Rotzbacillen; in 1:10 wirkt es auf sporenfreie Milzbrandbacillen. Liquor ferri sesquichlorati tötet eine ausgewachsene Diphtheriekultur in 10 Sekunden ab.

PAUL und KRÖNIG[16]) geben über die desinfizierende Wirkung von Kupfer- und anderen Salzen folgende Tabellen:

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 3 Min. 105 Kolonien.

| Lösung | nach 7 Tagen 3 Std. | 10 Tagen 12 Std. |
|---|---|---|
| 1 g Mol. $CuBr_2$ in 1 Liter $H_2O$ | 0 | — |
| 1 „ „ $CuCl_2$ „ 1 „ „ | 3669 | 815 |
| 1 „ „ $Cu(ClO_3)_2$ „ 1 „ „ | 297 | 0 |
| 1 „ „ $Cu(NO_3)_2$ „ 1 „ „ | — | 34 |
| 1 „ „ $CuSO_4$ „ 1 „ „ | — | 1350 |
| 1 „ „ $CuSO_4 + 2\ NaCl$ „ 1 „ „ | — | 960 |
| 1 „ „ Cupr. sulfur. ammoniat. „ 1 „ „ | — | 2941 |
| 1 „ „ $ZnCl_2$ „ 1 „ „ | — | 561 |
| 1 „ „ $ZnSO_4$ „ 1 „ „ | — | 2603 |
| 1 „ „ $Pb(NO_3)_2$ „ 1 „ „ | 1280 | — |
| 1 „ „ $Pb(C_2H_3O_2)_2$ „ 1 „ „ | 2027 | — |
| 1 „ „ $NiCl_2$ „ 1 „ „ | 9600 | — |
| 1 „ „ $CoCl_2$ „ 1 „ „ | 6400 | — |
| 1 „ „ $CdCl_2$ „ 1 „ „ | 868 | — |
| 1 „ „ $Cr_2(SO_4)_3$ „ 2 „ „ | 3580 | — |
| 1 „ „ $BaCl_2$ „ 1 „ „ | 7730 | — |

Milzbrandsporen. Vergleichszahl: 1 g Mol. $HgCl_2$ in 16 Liter $H_2O$ nach 5 Min. 16 Kolonien.

| Lösung | nach 5 Min. | 15 Min. | 40 Min. | 4 Tagen |
|---|---|---|---|---|
| 1 g Mol. $KMnO_4$ in 4 Liter $H_2O$ . . . | 118 | 7 | 0 | 0 |
| 1 „ „ $KMnO_4$ „ 8 „ „ . . . | ∞ | 524 | 6 | 0 |
| 1 „ „ $K_2Cr_2O_7$ „ 4 „ „ . . . | ∞ | ∞ | ∞ | ∞ |
| 1 „ „ $NaClO_3$ „ 2 „ „ . . . | ∞ | ∞ | ∞ | ∞ |
| 1 „ „ $NaNO_3$ „ 2 „ „ . . . | ∞ | ∞ | ∞ | ∞ |

**4. Organische Verbindungen der Fettreihe.** Leuchtgas wirkt nach Kladakis[38]) auf eine Reihe von Bakterien schädigend ein. Cholera-, Typhus-, Milzbrand-, Tetanusbacillen, Bacillus pyocyaneus, Friedländerscher Bacillus, Bacillus tetragenus und Staphylococcus wuchsen in Leuchtgasatmosphäre nicht; sie waren nach 11 bis 13 Tagen sämtlich abgetötet. Nur Proteus vulgaris gedieh üppig; auch ließen sich Faulflüssigkeiten mittels Durchleiten von Leuchtgas nicht sterilisieren.

Chloroform ist nach Koch Milzbrandsporen gegenüber ohne Einfluß. Dagegen wirkt es auf sporenfreie Bakterien stark schädigend (Salkowski)[39]). Cholera- und sporenfreie Milzbrandbacillen werden durch dasselbe sehr schnell getötet; gesättigtes Chloroformwasser (= 1 %) bringt selbst Massenkulturen von Cholerabacillen binnen 1 Minute zum Absterben. Auch Chloroformdämpfe bewirken eine ziemlich starke Entwickelungshemmung an Staphylokokken, Cholera-, Typhus- und Milzbrandbacillen. Nach Lossen[41]) besitzt Chloroform in Dampfform wie in flüssigem Zustande stark desinfizierende Wirkung, aber nur in Gegenwart von Wasser; getrocknetes Chloroform desinfiziere nicht. Durch Chloroformdämpfe werden Vibrio cholerae, Bacillus coli, Staphylococcus pyogenes aureus in 20 Minuten, Streptokokken in 30 Minuten abgetötet; Sporen von Bacillus tetani werden in 4 Tagen, Milzbrandsporen in 2 Monaten vernichtet, während die Sporen von Bacillus subtilis und Bacillus mesentericus überhaupt nicht abgetötet werden.

Chloralhydrat hat eine ähnliche, nur etwa dreimal geringere, antiseptische Wirksamkeit als das Chloroform.

Bei dem Jodoform stehen die Resultate des bakteriologischen Versuches und der praktischen Erfahrung in scheinbar unlösbarem Widerspruch. Während der Kulturversuch mit künstlichem Nährboden so gut wie keine antiseptische bezw. desinfizierende Wirkungen erkennen läßt, benutzt der Chirurg und Gynäkolog das Jodoform als sicherstes, bis heute von keinem anderen Körper übertroffenes Mittel, die Infektion von Wunden, insbesondere von, in der Tiefe der Körperhöhlen angelegten, Operationswunden zu verhüten, bezw. die Reinigung infizierter Wunden, Geschwüre, Fistelgänge etc. zu erzielen. Im bakteriologischen Versuch äußert das Jodoform eine sichere desinfizierende Wirkung nur gegen die Choleravibrionen. Allen anderen pathogenen Bakterien gegenüber ist es nach den übereinstimmenden Ergebnissen zahlreicher Autoren vollständig machtlos. Auch im Tierkörper vermag es keine baktericide Wirksamkeit zu entfalten, selbst wenn es dem Infektionsmaterial in vierzigfacher Menge beigemengt ist. Der Widerspruch zwischen den unzweideutigen Resultaten des bakteriologischen Versuches und den ebenso gesicherten Ergebnissen der praktischen Erfahrung wird nun dadurch

zu erklären gesucht, daß man annimmt, daß erst durch den Kontakt mit dem lebenden Gewebe das Jodoform (vielleicht durch Abspaltung von Jod) in den Stand gesetzt wird, antiseptische Wirkungen zu entfalten. Das Jodoform ist leicht zersetzlich: unter der Einwirkung von Sonnenlicht spaltet es Jod ab. Besonders leicht (schon bei diffusem Tageslicht) gibt das Jodoform Jod ab, wenn es (in Alkohol, Äther, fetten Ölen etc.) gelöst ist. Im Wundsekret sind — insbesondere bei starker Eiterung (i. e. starkem Leukocytenzerfall) — mehr oder minder reichlich Fettstoffe vorhanden, die Jodoform lösen können. Das sich abspaltende, „in statu nascendi" begriffene Jod kann energische antiseptische Wirkung entfalten. Es wird rasch an die, im Sekrete reichlich vorhandenen, Eiweißstoffe gebunden. Aus dem, in großem Überschuß vorhandenen, Jodoform vermag sich aber immer wieder Jod zu bilden, und so wäre die antiseptische Wirkung des Jodoform-Streupulver-Verbandes zu erklären. Behring hat gefunden, daß die Zerlegung des Jodoforms da am stärksten ist, wo infolge von lebhaften Zersetzungsprozessen kräftige chemische Wirkungen ausgeübt werden[10]). Er sagt: „Das Jodoform hat die glückliche Eigenschaft für die Chirurgie, daß es nur da aktiv wird, wo Zersetzung besteht; ich möchte es mit einem guten Aufpasser vergleichen, welcher sofort zuspringt, wenn seine Hilfe nötig ist, wenn seine Hilfe nicht nötig ist, sich dagegen ruhig und nicht störend verhält". Behring wies die Aufspaltung des Jodoforms in übelriechendem Eiter, in faulendem Blut etc. in der Weise nach, daß er die Jodoform-Eiter etc. Gemische nach mehrtägigem Aufenthalt bei Brutschrankwärme gegen Wasser dialysierte, und in dem Dialysat Reaktion auf Jodsalz anstellte. Setzte er dem Jodoform steriles Blutserum zu, so kam eine Zersetzung des Jodoforms nicht zustande. — Bei der Spaltung des Jodoforms im Wundeiter etc. spielen sicher Reduktionen eine große Rolle. Dem entspricht, daß Mikroorganismen mit geringer reduzierender Kraft, wie z. B. die Milzbrandbacillen, durch das Jodoform fast gar nicht beeinflußt werden, während andererseits die Cholerabacillen, die sehr stark reduzieren (sie bilden aus N-haltigem Material organische Amine, z. B. Kadaverin), in kurzer Zeit getötet werden. Zu den stark reduzierenden Bakterien gehören eine Anzahl Anaeroben, die Bacillen des Tetanus, des malignen Ödems, in geringerem Grade die Rauschbrandbacillen. Das Wachstum aller dieser Bakterien wird durch Jodoform um so schneller aufgehoben, je energischer ihre Reduktionswirkung ist. Auch Tuberkelbacillen wachsen auf erstarrtem Blutserum nach Jodoformzusatz nicht. — Das, aus dem Jodoform sich abspaltende, Jod vermag auch auf die, von den Bakterien gebildeten, Produkte chemische Wirkungen (Oxydationswirkung) auszuüben: stinkendes Sekret zu desodorieren, Toxine abzuschwächen oder zu zerstören. Als Beispiel für eine derartige Wirkung des Jodoforms führt Behring die Verhinderung der durch Kadaverin herbeigeführten Eiterung durch Jodoformzusatz an, die auf chemischer Bindung des Kadaverins durch das Jodoform beruht. — Nach Behring besitzt das Jodoform an sich gar keine direkte bakterienfeindliche Wirkung. Auch wenn es künstlich gelöst dem Nährboden zugesetzt werde, entfalte es keine antiseptische Wirkung. Behring verwandte alkoholische und ätherische Jodoformlösungen. Die entwickelungshemmende Kraft derselben war nicht größer, als ihrem Gehalt an Alkohol bezw. Äther entsprach. — Daß das Jodoform an sich, in gelöstem Zustande zur Einwirkung kommend, gar keine antiseptische Wirkung entfalten sollte (im Gegensatz zu dem analog konstituierten Chloroform), erscheint wenig wahrscheinlich. Dem-

entsprechend haben — im Gegensatz zu BEHRING — spätere Untersucher deutliche Entwickelungshemmung beobachtet, wenn sie das Jodoform in gelöstem Zustande zur Einwirkung brachten (LOMRY[42], FONSECA[43])). FONSECA setzte das Jodoform, in Aceton gelöst, dem Nährboden zu. Er fand entwickelungshemmende Wirkung ungefähr gleichen Grades gegenüber Staphylococcus, Bacillus coli, diphtheriae, anthracis, typhi. Auch in feinster Verteilung ausgefälltes, gleichmäßig im Nährboden verteiltes, Jodoform äußerte entwickelungshemmende Wirkung.

Alkohol vermag nach KOCH Milzbrandsporen selbst nach monatelanger Einwirkung nicht zu zerstören. Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen tritt bei einem Gehalt von 1:10,5 ein. Vegetative Formen werden durch Alkohol auch abgetötet. Reinkulturen von Tuberkelbacillen werden nach YERSIN schon durch 5 Minuten dauerndes Verweilen in absolutem Alkohol ihrer Lebensfähigkeit beraubt. Eiterkokken werden nach STERNBERG durch 2stündige Einwirkung von 45 % Alkohol vernichtet. Nach AHLFELD und VAHLE[44]) genügt für die meisten der an den Händen vorkommenden, saprophytischen Mikroorganismen eine 1 Minute dauernde Einwirkung zur völligen Abtötung; ebenso auch für stark virulente Streptokokken. Fäden mit angetrocknetem Staphylococcus pyogenes aureus waren trocken noch nicht nach 1 Stunde, feucht (nach 5 Minuten langem Liegen in sterilem Wasser) dagegen bereits nach 2 Minuten abgetötet. Wahrscheinlich bildet sich an trockenen Fäden sofort eine starre Schicht um die Außenfläche der Bakterien, welche ein Weitereindringen des Alkohols und damit die Abtötung hindert. — Es ist übrigens experimentell festgestellt, daß mit Wasser verdünnter Alkohol weit stärker desinfizierend wirkt, als absoluter Alkohol. Nach EPSTEIN[45]) kommt dem absoluten Alkohol keine desinfizierende Wirkung zu, wohl aber seinen Verdünnungen (Versuche mit der Seidenfädenmethode). Am besten desinfiziert 50 % wässerige Alkohollösung; bei höherem oder geringerem Prozentgehalt nimmt die desinfizierende Wirkung ab. Antiseptika, die in wässeriger Lösung stark wirksam sind, verlieren ihre desinfizierende Eigenschaft, wenn sie in hochprozentigem Alkohol gelöst werden. Dagegen wirken Sublimat, Karbol, Lysol, Thymol in 50 % spirituöser Lösung besser desinfizierend, als (in gleicher Konzentration) in Wasser gelöst. — TJADEN[46]) (Versuche an, an Deckgläser angetrockneten, Bakterien) fand, daß 75 % Alkohol wirksamer sei als 100 % und 50 %. Nach SALZWEDEL und ELSNER[47]) wirkt Alkohol zu 13 Proz. auf Hefe entwickelungshemmend, zu 65 Proz. abtötend; auf Staphylococcus pyogenes aureus zu 7 Proz. entwickelungshemmend, zu 50 Proz. abtötend. Als absoluter Alkohol wirkt er nicht desinfizierend; die Wirkung nimmt bei steigendem Wasserzusatz zu, und ist am stärksten, wenn der Alkohol auf wassertrockene Objekte als Spiritus von 55 Proz. Alkoholgehalt, oder auf feuchte Objekte in entsprechend konzentrierter Form wirkt, so daß obige Verdünnung erzielt wird. — Mit den eben aufgeführten Resultaten stimmen die Beobachtungen von WINKLER[48]) und WEIGL[49]) nicht überein. Sie finden, daß der Alkohol nicht bei 50 Proz., sondern bei 80 bis 90 bezw. 96 Proz. seine stärkste desinfizierende Wirkung entfalte. Sie geben aber beide zu, daß der hochkonzentrierte Alkohol auf angefeuchtete Objekte stärker wirkt als auf trockene. — WIRGIN[50]) hat eingehende Untersuchungen über die entwickelungshemmende Wirkung des Alkohols auf verschiedene Mikroorganismen angestellt. Die Entwickelung fast aller untersuchter Bakterien wurde schon durch geringe Prozentsätze Alkohol, von 0,1 Proz. an, beeinträchtigt, jedoch nur für kurze Zeit. Bei

steigendem Alkoholgehalt nahm die Beeinträchtigung des Wachstums zu; jedoch konnten sich zahlreiche Bakterien noch bei 6,5 Proz. entwickeln, Bacterium viscosum noch bei 8 Proz. Bei mehr als 10 Proz. Alkoholgehalt gedeihen keine Bakterien mehr, nur noch Hefen. — Von Bedeutung ist der Zustand der Bakterien zur Zeit der Berührung mit Alkohol. Alle vertrugen ihn besser, wenn er der wachsenden Kultur zugesetzt wurde, als wenn sie in alkoholhaltige Nährböden geimpft wurden. Das Auskeimen von Milzbrandsporen wurde leichter gehemmt als die Vermehrung von Milzbrandbacillen. Zahlreiche Bakterien wurden durch kleine Alkoholmengen deutlich geschädigt, ohne daß die Entwickelung aufgehoben war. Die Farbstoffbildung von Bacillus prodigiosus und Bacillus pyocyaneus wurde durch kleine Alkoholmengen verringert; die Sporenbildung wurde bei Milzbrandbacillen schon durch 2—3 Proz. Alkohol verhindert. Andererseits wurden gewisse Arten, z. B. die Essigbakterien, noch durch 5—7 Proz. Alkohol in ihrem Wachstum befördert. Bei Mangel an guter Nahrung kann der Alkohol in kleinster Menge (weniger als 1 Proz.) auch noch andere Bakterien in ihrem Wachstum begünstigen.

Aceton übt nach Koch auf Milzbrandsporen nach 5tägiger Einwirkung eine, allerdings immer noch unvollständige, Wirkung aus; nur ein Teil der Sporen wird getötet.

Äther wirkt nach Koch auf Milzbrandsporen nach 8 Tagen noch unvollständig, nach 30 Tagen jedoch sicher abtötend.

Das Formaldehyd hat sich als ein sehr stark bakterienfeindlicher Körper erwiesen. Besonders groß ist seine wachstumshemmende, weniger energisch seine keimtötende Wirkung. Trillat fand bei einem Zusatz von 1:50000 zu Fleischwasser eine merkliche, bei 1:12000 vollständige Entwickelungshemmung. Nach Slater und Rideal läßt sich Entwickelungshemmung konstatieren für Staphylococcus pyogenes aureus bei einem Gehalt der Kulturbouillon von 1:5000, für Bacillus typhi abdominalis bei 1:15000, für Bacterium coli commune bei 1:7000, für Bacillus anthracis bei 1:15000, für Bacillus mallei bei 1:20000, für Bacillus pyocyaneus bei 1:7000, für Bacillus prodigiosus bei 1:20000, für Spirillum cholerae asiaticae bei 1:20000; für gewöhnliche Hefe Aufhebung der Gärung bei 1:2500. In einer Lösung von 1:1000 starben sporenfreie Milzbrandbacillen in 30 Minuten, Choleraspirillen in 2 Stunden ab; Fäulnisbakterien wurden selbst binnen 24 Stunden nicht getötet. In einer 1% Lösung wurden Milzbrandbacillen und Choleraspirillen in weniger als 15 Minuten, Staphylococcus pyogenes aureus erst zwischen 50 und 60 Minuten getötet. Zur sicheren und schnellen Abtötung von Bakterien sind nach Blum 2% Lösungen notwendig. 10% Lösung tötet nach Ascoli Choleraspirillen in weniger als 3 Minuten, Milzbrandsporen in weniger als 5 Stunden; 5% Lösung tötet Cholerabacillen in 3 Minuten, Diphtheriebacillen in 10 Minuten, Milzbrandbacillen in 15 Minuten, Staphylokokken in 30 Minuten, Milzbrandsporen in 5 Stunden. Von größter Bedeutung für die praktische Desinfektion von Wohnräumen, Kleidungsstücken etc. ist die Beobachtung geworden, daß auch den Formalindämpfen eine energische Desinfektionswirkung zukommt. Nach Ascoli werden in einem Raum bei einem Formaldehydgehalt der Luft von 1:10000 Cholerabacillen in 1 Stunde, Diphtheriebacillen in 3 Stunden, Staphylococcus pyogenes aureus in 6 Stunden, Milzbrandsporen in 13 Stunden abgetötet; bei einem Formaldehydgehalt von 1:100 sollen Staphylokokken und Milzbrandsporen bereits in höchstens 45 Minuten absterben. Es hat sich übrigens herausgestellt, daß es weniger das, die

Objekte durchdringende, Formaldehydgas, sondern die auf den Objekten sich niederschlagende, wässerige Formaldehydlösung ist, die die Bakterien abtötet. Es muß daher bei der Formaldehyddesinfektion von Wohnräumen stets reichlich Wasserdampf entwickelt werden*). — Bei den Versuchen über keimtötende Wirkung des Formaldehyds ist häufig die Seidenfädenmethode benutzt worden. Um das, den Seidenfäden anhaftende, Formaldehyd unwirksam zu machen, hat man die Fäden mit verdünntem Ammoniak behandelt. Dadurch soll das Formaldehyd in Hexamethylentetramin übergeführt werden. SCHUMBURG[51]) macht nun darauf aufmerksam, daß die Umwandlung von Formaldehyd in Hexamethylentetramin beträchtliche Zeit erfordere. SCHUMBURG konnte in Seidenfäden, die in Formaldehyd gelegen hatten, selbst nach 24-stündigem Aufenthalt in konzentriertem Ammoniak mittels des LEBBINschen Reagens (0,5 % Resorcin in 50 % Natronlauge) noch Formaldehyd nachweisen. Die Seidenfäden bleiben daher Formaldehydträger, selbst wenn sie durch lange Zeit mit Ammoniak behandelt worden sind. Hierdurch kann Abtötung von Testproben vorgetäuscht werden. So fand SCHUMBURG bei Benutzung von Seidenfäden Verhinderung des Auskeimens von Milzbrandsporen nach Formaldehydbehandlung. Nach Entfernung des, als Formaldehydträger dienenden, Seidenfadens keimten nachträglich auf der Agarplatte noch Kolonien auf, und ebenso aus dem, bis dahin anscheinend sterilen, Seidenfaden, als er in neuem, flüssigem Agar bewegt wurde. Es seien daher alle diejenigen Formaldehydexperimente nicht beweiskräftig, bei denen feste Nährböden gebraucht wurden. Auf Agar bleibt bei einem Formaldehydgehalt von 7,5 : 100000, auf Nährgelatine bei 2,5 : 100000 das Wachstum der Bakterien aus. — PAUL und KRÖNIG hatten zur Entfernung des Formaldehyds mit Schwefelsäure angesäuerte, sehr verdünnte Kaliumhypermanganatlösung empfohlen; aber diese wirkt, wenigstens vegetativen Formen gegenüber, selbst schädigend. — Nach SCHUMBURG bleibt nur das alte KOCHsche Prinzip einer genügend starken Verdünnung durch Anwendung kleinster Testobjekte und großer Mengen flüssigen Nährmaterials. Bouillonkulturen ergeben leider kein quantitatives Resultat. Daher erscheint nach SCHUMBURG kräftiges Agitieren in erstarrendem festen Nährboden (Nähragar) als das zweckmäßigste Verfahren. — PAUL und KRÖNIG stellten mittels ihrer Granatmethode folgende Beobachtungen über die desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen an:

| Lösung | nach 10 Min. | 60 Min. | 2 Std. |
|---|---|---|---|
| 5 % Formaldehyd (wässerige Lösung) . . | 849 | 342 | 0 |
| 35 % " " " . . | 446 | 0 | 0 |

5. Organische Verbindungen der aromatischen Reihe. Benzol ist nach KOCH, selbst nach 20 Tage lang dauernder Anwendung, ohne jede schädigende Einwirkung auf Milzbrandsporen.

Anilin wirkt entwickelungshemmend; Zusatz von Anilinwasser zum Nährboden im Verhältnis von 1 : 5 hemmt nach RIEDLIN jegliche Entwickelung von Mikroben.

*) Über die verschiedenen Methoden und Apparate der Wohnungsdesinfektion mit Formaldehyd s. die ausführlichen Referate in Baumgartens Jahresbericht über pathogene Mikroorganismen.

Acetanilid hat nach LEPINE nur mäßige antibakterielle Wirkung

Über die entwickelungshemmende und die abtötende Wirkung der Karbolsäure — über die Unwirksamkeit von Karbollösungen in Öl bezw. Alkohol, den wässerigen Lösungen gegenüber — über die Verstärkung der desinfizierenden Wirkung durch Zusatz von Neutralsalzen — ist in dem vorhergehenden Abschnitt eingehend gehandelt worden. Milzbrandsporen gegenüber besitzt Karbolsäure keine abtötende Wirkung; wohl aber wirkt Phenol auf alle vegetativen Formen sicher desinfizierend. GÄRTNER und PLAGGE fanden für sporenfreie Milzbrandbacillen, Rotzbacillen, Streptokokken aus Eiter und von Puerperalfieber, Erysipelstreptokokken, Staphylococcus pyogenes aureus und albus, Osteomyelitiskokken, Bacillus tetragenus, Typhusbacillen, Diphtheriebacillen ausnahmslos sichere Abtötung durch 3 % Karbolsäure binnen 8 Sekunden. — Die Karbolsäure bringt in eiweißreichen Nährmedien nicht, wie die Schwermetalle, Niederschläge hervor; oder vielmehr Serumalbumin wird erst durch 5 % Karbollösung, nicht durch 3 % Lösung gefällt; Zusatz von viel NaCl kann die eiweißfällende (übrigens zugleich auch die desinfizierende Wirkung s. ob.) verstärken: 1 % Karbollösung + 24 Proz. NaCl fällt Serumalbumin, 1 % Karbollösung + 12,6 Proz. NaCl fällt nicht (WEYLAND)[21]). Die Phenole erhalten daher auch in eiweißreichen Gemischen annähernd ihre volle Wirksamkeit. Die Phenole dringen ferner mit großer Leichtigkeit in das zu desinfizierende Material ein. Seidenfäden mit angeklebten Bakterien benetzen sich mit Lösungen von Phenol oder Lysol viel leichter als mit wässerigen Lösungen anderer Antiseptika (z. B. Formaldehyd, Sublimat). — Bei den Desinfektionsversuchen mit Karbol (bei Benutzung der Seidenfäden- oder Granatmethode) gelingt es nicht, das Karbol sicher aus den Testobjekten zu entfernen. Verdünnte Bromlösung, die PAUL und KRÖNIG vorgeschlagen haben, läßt sich nicht verwenden, da sie selbst stark desinfizierende Wirkung besitzt. Man wird daher bei der Untersuchung der desinfizierenden Wirkung des Phenols am besten starke Verdünnung des Desinfektionsmaterials und gute Verteilung in flüssigem bezw. nachträglich erstarrendem Nährboden anzuwenden haben (s. oben bei Formaldehyd).

Die Kresole besitzen eine dem Phenol ähnliche, quantitativ noch etwas stärkere, antiseptische Wirkung. HAMMERL[52]) untersuchte chemisch reine Präparate von Ortho-, Meta- und Parakresol. Dieselben sind zu 2,5 bezw. 0,53 bezw. 1,8 Proz. in Wasser löslich. Ortho- und Parakresol sind krystallinische, feste Massen, Metakresol eine bordeauxrote Flüssigkeit. Als Testproben wählte HAMMERL dichte Aufschwemmungen von Bacillus typhi, Bacillus coli, Bacillus pyocyaneus und Staphylococcus pyogenes aureus. Das Ortho- und Parakresol sind der Karbolsäure in gleichprozentigen Lösungen deutlich überlegen; sie vernichten in 1 % Lösungen die vegetativen Formen sicher in 1 Minute. — Die Kresole sind in Wasser verhältnismäßig wenig löslich. Man hat sie durch verschiedene Hilfsmittel in Form von Emulsion (Kreolin) bezw. Lösung (Lysol, Solveol, Solutol etc.) gebracht. Von diesen hat das Lysol die weiteste Verbreitung gefunden. Es enthält 50 Proz. Kresole; eine 2 % Lysollösung ist also gleich einer 1 % Kresollösung, und dementsprechend von ähnlicher (etwas stärkerer) desinfizierender Wirkung als die 1 % Karbollösung, dabei Warmblütern gegenüber von geringerer Giftigkeit.

Von den Dihydroxybenzolen wirkt das Brenzkatechin am stärksten antiseptisch; ihm folgt das Hydrochinon, und diesem das Resorcin. Nach LÜBBERT hemmt das Resorcin bei einem Gehalt von 1:122, das

Hydrochinon bei 1:153 vollständig die Entwickelung von Staphylococcus pyogenes aureus.

Pikrinsäure (Trinitrophenol) wirkt nach DE LA CROIX zu 1:1000 entwickelungshemmend, zu $^1/_2$—1 Proz. abtötend.

Thymol hemmt nach KOCH bereits in einer Konzentration von 1:80000 merklich die Entwickelung von Milzbrandbacillen. Nach LÜBBERT verhindert es zu 1:11000 vollständig die Entwickelung von Staphylococcus pyogenes aureus; bei 1:1000 tötet es denselben in 10—15 Minuten ab. Auf Milzbrandsporen vermag es nicht einzuwirken.

Das Kreosot, ein wechselndes Gemisch von Guajakol und Kreosol, wirkt nach GUTTMANN auf verschiedene pathogene Bakterien in einer Konzentration von 1:3000 bis 1:4000 entwickelungshemmend und tötet in einer Lösung von 1:300 Bacillus pyocyaneus und sporenfreie Milzbrandbacillen in 1 Minute, Bacillus prodigiosus in 2 Minuten. Die desinfizierende Kraft des Guajakols soll sich nach MARFORI zu der der Karbolsäure wie 5:2 verhalten; eine 0,5—1 % Lösung soll Tuberkelbacillen in 2 Stunden abtöten; 1:500 hemmt die Entwickelung von Cholerabacillen. Nach KUPRIANOW steht der desinfizierende Wert des Guajakols dem der Karbolsäure und der Kresole nach.

Benzoesäure bewirkt nach KOCH selbst bei monatelanger Einwirkung keine Schädigung der Milzbrandsporen. Nach SALKOWSKI, BUCHHOLTZ, DE LA CROIX wirkt sie in Konzentrationen von 1:3000 bis 1:4000 entwickelungshemmend auf Bakterien in Fäulnisgemischen. Milzbrand wird nach KOCH durch 1:2000 merklich im Wachstum behindert. Staphylococcus pyogenes aureus wird nach LÜBBERT durch 1:400 vollständig in seiner Entwickelung gehemmt.

Bei den Homologen der Benzoesäure, der Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure steigt die desinfizierende Kraft mit dem Molekulargewicht. Sporenfreie Milzbrandbacillen werden binnen 30 Minuten durch die erste Säure bei einer Konzentration von 1:450, durch die zweite Säure bei 1:600, durch die dritte Säure bei 1:1000 getötet.

Salicylsäure besitzt energische antiseptische Wirkung. Nach LÜBBERT hemmt sie in einer Konzentration von 1:655 vollständig das Wachstum des Staphylococcus pyogenes aureus. Die Entwickelung des Milzbrandbacillus wird nach KOCH schon bei einem Gehalt von 1:1500 völlig gehemmt; dagegen ist die Salicylsäure selbst bei monatelanger Anwendung ohne schädigende Einwirkung auf Milzbrandsporen.

Nach SALKOWSKI [53]) wirkt das Salicylaldehyd noch bis zu einer Konzentration von 0,1 Proz. sicher entwickelungs- und fäulnishemmend, bis 0,25 Proz. auch desinfizierend. Es wirke somit stärker als Salicylsäure. — Das Benzoesäureanhydrid stehe dem Salicylaldehyd an Wirkung annähernd gleich.

Naphthalin ist nach BOUCHARD ein stärkeres Antiseptikum als Phenol. Noch stärker antiseptisch wirkt nach demselben Autor das $\beta$-Naphthol. $\alpha$-Naphthol hemmt nach MAXIMOVITCH schon bei einem Gehalt von 1:10000 die Entwickelung der Milzbrandbacillen.

Die Dämpfe der Pyridinbasen, Pyridin, Pikolin, Lutidin, Kollidin, können nach FALKENBERG bei genügend langer Einwirkungsdauer selbst dicke Schichten von Bakterien durchdringen und töten. Chinolin wirkt nach DONATH schon in 0,2 % Lösung wachstumshemmend. Thallin wirkt nach SCHULZ als Sulfat zu 0,5 Proz. entwickelungshemmend. Nach LÜBBERT wird Staphylococcus pyogenes aureus vollständig gehemmt

durch Kairin 1:407, schwefelsaures und weinsaures Thallin 1:1100, Antipyrin 1:26, salzsaures Chinin 1:550. Nach KOCH hemmt Chinin in einer Konzentration von 1:625 vollständig die Entwickelung des Milzbrandbacillus; in 1 % Lösung, in mit HCl angesäuertem Wasser, tötet es Milzbrandsporen nach 10 Tagen. Nach in dem Pharmakologischen Institut zu Erlangen angestellten Versuchen [29] [54]) besitzt das Koffein und Strychnin beträchtliche, das Kokain und Atropin geringe, das Morphin so gut wie gar keine antiseptische Wirkung. Die Wirkung des Chinolins ist beträchtlich; sie übertrifft weitaus die des Pyridins; die Wirkung des Pyridins ist stärker als die des Piperidins. — Kaffeeinfus, zu 10 Proz. dem Nährboden zugesetzt, tötet nach LÜDERITZ Staphylococcus pyogenes aureus in 6 Tagen, Choleraspirillen und sporenfreie Milzbrandbacillen in 3 Stunden. Bei geringerem Zusatz tritt Entwickelungshemmung ein. — Der Tabaksrauch wirkt nach TASSINARI entwickelungshemmend auf manche Bakterien, insbesondere auf Spirillum cholerae und Bacillus Friedländer. Nach FALKENBERG ist dieser Einfluß durch die wasserlöslichen Bestandteile des Tabaksrauches bedingt; nach Durchleiten durch Wasser verliert der Rauch seine bakterienfeindlichen Eigenschaften. Tabaksabkochung zum Nährboden zugesetzt, wirkt von 4 Proz. an deutlich entwickelungshemmend.

Ätherische Öle. Terpentinöl zeigt nach KOCH schon von 1:75000 an eine deutlich hemmende Einwirkung auf die Entwickelung von Milzbrandbacillen. Milzbrandsporen erweisen sich nach eintägigem Verweilen in Terpentinöl noch teilweise erhalten, nach 5 Tagen abgestorben. Nach RIEDLIN wirkt eine 1 % Emulsion entwickelungshemmend auf Bacillus prodigiosus und Spirillum cholerae. Mit Gelatine, selbst zu gleichen Teilen, vermischt soll Terpentinöl nach DIRCKINCH-HOLMFELD nicht imstande sein, Staphylococcus pyogenes aureus abzutöten. Pur ist es dagegen nach GRAWITZ ein wirksames Antiseptikum. — Terpene und Kampferarten, sowie Menthol wirken in Konzentrationen über 0,2 Proz. entwickelungshemmend, Terpinhydrat nach BEHRING schon zu 0,1 Proz.

Für Senföl wies KOCH bereits bei einem Gehalte von 1:330000 eine merkliche, bei 1:33000 eine vollständige Behinderung des Wachstums der Milzbrandbacillen nach. Nach CHAMBERLAND erweisen sich Ceyloner Zimtöl und Oleum origani als Dampf wie als Emulsion als stark antiseptisch wirksam. RIEDLIN fand Rosmarin-, Lavendel-, Eukalyptusöl wirksam, aber nur in Substanz, nicht in Emulsion. CADEAK und MEUNIER studierten die Wirkung ätherischer Öle auf Typhus- und Rotzbacillen, indem sie Spuren der Kulturen mittels Platinnadel während einer abgemessenen Versuchsdauer in das Öl versenkten und dann auf Nährsubstrat brachten. Hierbei stellten sich die größten Differenzen zwischen den einzelnen Ölen heraus. Einige, wie Canelle de Ceylon, töten schon nach 12 Min. die Bacillen ab, kommen also der 0,1 % Sublimatlösung nahe; andere sind noch nach 10 Tagen unwirksam. — Nach BEHRING entfaltet das Zimtöl und die Patchouly-Essenz auch in Blutserum nennenswerte entwickelungshemmende Wirkung, die größer war als die der Karbolsäure bei gleicher Konzentration, beim Zimtöl die der Karbolsäure sogar um das Dreifache übertraf.

Farbstoffe. Unter den organischen Farbstoffen findet sich eine Anzahl stark wirkender Desinfizientien. Nach BEHRING wirken Malachitgrün und Cyanin gegenüber Milzbrandbacillen in Blutserum bei einer Konzentration von 1:40000 entwickelungshemmend, sind also dem Subli-

**Abtötung von, 24 Std. gewachsenen, Kulturen nach 2 stünd. und 24 stünd. Einwirkung.**

| Verbindung | Milzbrandbacillen | | Diphtheriebacillen | | Rotzbacillen | | Typhusbacillen | | Cholerabacillen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 Std. | 24 Std. | 2 Std. | 24 Std. | 2 Std. | 24 Std. | 2 Std. | 24 Std. | 2 Std. | 24 Std. |
| Salzsäure | 1 : 1 100 | 1 : 1 100 | 1 : 700 | 1 : 700 | 1 : 200 | 1 : 200 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 1 350 | 1 : 1 850 |
| Schwefelsäure | 1 : 1 300 | 1 : 1 700 | 1 : 500 | 1 : 650 | 1 : 200 | 1 : 250 | 1 : 500 | 1 : 650 | 1 : 1 300 | 1 : 1 700 |
| Natronlauge | 1 : 450 | 1 : 450 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 150 | 1 : 150 | 1 : 190 | 1 : 225 | 1 : 150 | 1 : 150 |
| Ammoniak | 1 : 300 | 1 : 350 | 1 : 250 | 1 : 350 | 1 : 250 | 1 : 350 | 1 : 200 | 1 : 300 | 1 : 350 | 1 : 350 |
| Quecksilberoxycyanid | 1 : 40 000 | 1 : 50 000 | 1 : 40 000 | 1 : 40 000 | 1 : 30 000 | 1 : 40 000 | 1 : 30 000 | 1 : 40 000 | 1 : 60 000 | 1 : 60 000 |
| Auronatriumchlorid | 1 : 8 000 | 1 : 10 000 | 1 : 1 000 | 1 : 1 000 | 1 : 400 | 1 : 500 | 1 : 500 | 1 : 500 | 1 : 1 000 | 1 : 2 000 |
| Silbernitrat | 1 : 20 000 | 1 : 33 000 | 1 : 2 500 | 1 : 6 000 | 1 : 4 000 | 1 : 10 000 | 1 : 4 000 | 1 : 5 000 | 1 : 4 000 | 1 : 20 000 |
| Arsenigsaures Natron | 1 : 250 | 1 : 250 | 1 : 500 | 1 : 800 | 1 : 250 | 1 : 250 | 1 : 250 | 1 : 250 | 1 : 400 | 1 : 500 |
| Malachitgrün | 1 : 40 000 | 1 : 50 000 | 1 : 8 000 | 1 : 10 000 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 5 000 | 1 : 10 000 |
| Methylviolett | 1 : 5 000 | 1 : 10 000 | 1 : 2 000 | 1 : 3 000 | 1 : 150 | 1 : 200 | 1 : 150 | 1 : 200 | 1 : 1 000 | 1 : 1 000 |
| Karbolsäure | 1 : 300 | 1 : 400 | 1 : 300 | 1 : 400 | 1 : 300 | 1 : 300 | 1 : 200 | 1 : 300 | 1 : 400 | 1 : 500 |
| Kreolin | 1 : 5 000 | 1 : 7 000 | 1 : 2 000 | 1 : 5 000 | 1 : 300 | 1 : 500 | 1 : 250 | 1 : 400 | 1 : 3 000 | 1 : 6 000 |
| Lysol | 1 : 1 000 | 1 : 2 500 | 1 : 800 | 1 : 2 500 | 1 : 800 | 1 : 2 000 | 1 : 250 | 1 : 500 | 1 : 500 | 1 : 500 |

mat um ein Mehrfaches überlegen. — Methylviolett hemmt nach JANOWSKI zu 1:10000 deutlich die Entwickelung von Milzbrandbacillen, Staphylokokken, Typhusbacillen und Bacillus Friedländer. Jedoch konnten GARRE und TROJE selbst nach 12-stündiger Einwirkung einer 0,1 % Lösung keine Abtötung der Staphylokokken konstatieren. Auramin äußerte erst in Konzentrationen von 1:4000 bis 1:1000 entwickelungshemmende Wirkung. Manche Farbstoffe zeigen deutlich ein elektives Verhalten in ihrer Desinfektionswirkung: so wirkt nach BEHRING das Malachitgrün auf Milzbrand- und Cholerabacillen etwa 100mal stärker entwickelungshemmend als auf Typhusbacillen.

In dem Nachstehenden gebe ich 2 zusammenfassende Tabellen, die dem Werke BEHRINGs „Infektion und Desinfektion" entnommen sind. — Die erste (s. S. 183) stammt von BOER und v. LINGELSHEIM und zeigt die abtötende Wirkung einer Anzahl Stoffe auf verschiedene Bakterienarten. — Die zweite gibt die Hauptresultate der BEHRINGschen Untersuchungen über Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen in Rinderblutserum wieder.

Entwickelungshemmung von Milzbrandbacillen in Rinderblutserum.

| Verbindung | Konzentration des Antiseptikums |
|---|---|
| Cyanin<br>Malachitgrün | über 1 : 40 000 |
| Jodsilber<br>Chlorsilber<br>Cyansilber<br>Formaldehyd<br>Silbernitrat | über 1 : 30 000 |
| Safranin<br>Methylviolett | über 1 : 25 000 |
| Quecksilbercyanidcyankalium | über 1 : 20 000 |
| Sublimat<br>Goldkaliumcyanid<br>Fluorantimon-Fluornatrium | über 1 : 10 000 |
| Jodtrichlorid<br>Natronlauge<br>Platinkaliumcyanid<br>Salzsaures Hydroxylamin<br>Kadaverin | über 1 : 1 500 |
| Salzsaures Chinin<br>Terpinhydrat<br>Sozojodol-Zink<br>Piperidin<br>Saures schwefelsaures Chinin<br>Karbolsäure<br>Jod, gelöst in Jodkalium | über 1 : 500 |
| Oxalsäure<br>Kreosot<br>Thymol | über 1 : 250 |
| Urethan<br>Paraldehyd<br>Chloralhydrat<br>Salicylsaures Natron<br>Cineolsäure (Eukalyptol)<br>Kalium carbonicum<br>Kalium bicarbonicum<br>Kreolin (Pearson) | über 1 : 150 |

| Verbindung | Konzentration des Antiseptikums |
|---|---|
| Sozojodol-Natrium | unter 1 : 100 |
| Kreolin (Artmann) | |
| Äther | |
| Alkohol | 1 : 15 |
| Kochsalz | |
| Kalium chloricum | |

## Literatur.


1) HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, IV. Auflage. Wiesbaden 1899.
2) SCHMIEDEBERG, Grundriss der Pharmakologie, IV. Auflage. Leipzig 1902.
3) HEINZ, Die Wirkung der Adstringentien. VIRCHOWS Archiv, Bd. 116.
4) SCHÜTZ, Über örtliche sekretionshemmende und sekretionsfördernde Wirkung. Arch. f. exper. Pharmakologie, Bd. 27.
5) ROSENSTIRN, Untersuchungen über die örtliche Einwirkung der sogenannten Adstringentien auf die Gefäße. ROSSBACHS pharmakologische Untersuchungen, Bd. III, 1876.
6) FIKENTSCHER, Über die Wirkung der Adstringentien. In.-Diss., Erlangen 1877.
7) PEKELHARING, Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei den Entzündungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 104.
8) DISSELHORST, Emigration farbloser Zellen aus dem Blute. VIRCHOWS Archiv, Bd. 113.
9) KOCH, Über Desinfektion. Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. 1.
10) BEHRING, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig 1894.
11) GEPPERT, Zur Lehre von den Antisepticis. Berl. klin. Woch. 1899, No. 36, 37.
12) GEPPERT, Über desinfizierende Mittel und Methoden. Berl. klin. Woch. 1890, No. 11–13.
13) GEPPERT, Zur Desinfektionsfrage. Deutsche med. Woch. 1891, No. 25—27.
14) BEHRING, Die Sublimatfrage und Herr GEPPERT. Deutsche med. Woch. 1891, No. 29, 30.
15) BEHRING, Über Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 9.
16) PAUL und KRÖNIG, Über das Verhalten der Bakterien zu chemischen Reagentien. Archiv für Hygiene, Bd. 25.
17) SCHEURLEN und SPIRO, Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lösungszustand und Wirkungswert der Desinfektionsmittel. Münch. med. Woch. 1897, No. 4.
18) PAUL und KRÖNIG, Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lösungszustand und Wirkungswert der Desinfektionsmittel. Münch. med. Woch. 1897, No. 12.
19) SCHEURLEN, Die Bedeutung des Molekularzustandes der wassergelösten Desinfektionsmittel für ihren Wirkungswert. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 37.
20) C. VIARDI BECKMANN, Über den Einfluß des Zusatzes von NaCl auf die Wirkung des Phenols. Centralblatt f. Bakteriologie 1896, Bd. 20, No. 16, 17.
21) WEYLAND, Desinfektionswirkung und Eiweißfällung chemischer Körper. Centralblatt f. Bakteriologie 1897, Bd. 21, No. 20, 21.
22) RÖMER, Über Desinfektion von Milzbrandsporen durch Phenol in Verbindung mit Salzen. Münch. med. Woch. 1898, No. 10.
23) SPIRO und BRUNS, Zur Theorie der Desinfektion. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 41.
24) GOTTSCHLICH, Die Absterbebedingungen der Mikroorganismen. In FLÜGGES „Mikroorganismen", III. Aufl., Bd. 1. Leipzig 1896.
25) Artikel „Desinfektion" in EULENBURGS Realencyklopädie der gesamten Heilkunde, III. Auflage, Bd. V. Wien und Leipzig 1895.

26) v. LINGELSHEIM, Über die milzbrandfeindliche Wirkung von Säuren und Alkalien in Blutserum. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 8.
27) BOER, Über die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfektionsmittel bei einigen für den Menschen pathogenen Bakterien. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 9.
28) REITHOFFER, Über die Seifen als Desinfektionsmittel. Arch. f. Hygiene, Bd. 27.
29) ZAHN, Über Protoplasmagifte. In.-Diss., Erlangen 1901.
30) WYSSOKOWITSCH, Mitteilungen aus Dr. BREHMERs Heilanstalt in Görbersdorf. Wiesbaden 1890.
31) SONNTAG, Über die Bedeutung des Ozons als Desinficiens. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 8.
32) RANSOME und FULLERTON, Über den Einfluß des Ozons auf die Vitalität einiger pathogener und anderer Bakterien. Lancet, 2. März 1901.
33) OHLMÜLLER und PRALL, Die Behandlung des Trinkwassers mit Ozon. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 18.
34) SCHRÖDER und PROSKAUER, Über die Abtötung pathogener Bakterien im Wasser mittels Ozon nach dem System SIEMENS und HALSKE. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 41.
35) BRUNS, Über die Behandlung infizierter Wunden mit Wasserstoffsuperoxyd. Berl. klin. Woch. 1900, No. 19.
36) MARPMANN, Aus MARPMANNs Hygienischem Laboratorium. Centralblatt f. Bakteriologie, Bd. 25, S. 304.
37) KRÖNIG und BLUMBERG, Vergleichende Untersuchungen über den Wert der mechanischen und Alkoholdesinfektion der Hände gegenüber der Desinfektion mit Quecksilbersalzen, speziell mit dem Quecksilberäthylendiamin. Münch. med. Woch. 1900, No. 29, 30.
38) KLADAKIS, Über die Einwirkung des Leuchtgases auf die Lebenstätigkeit der Mikroorganismen. In.-Diss., Berlin 1890.
39) SALKOWSKI, Über die antiseptische Wirkung des Chloroformwassers. Deutsche med. Woch. 1888, No. 16.
40) SALKOWSKI, Zur Kenntnis der Wirkung des Chloroforms. VIRCHOWs Archiv, Bd. 115.
41) LOSSEN, Beiträge zur Kenntnis der desinfizierenden Wirkung des Chloroforms, namentlich im gasförmigen Zustand. In.-Diss., Heidelberg 1899.
42) LOMRY, Über den antiseptischen Wert des Jodoforms in der Chirurgie. Arch. f. klin. Chir., Bd. LIII.
43) FONSECA, Le pouvoir antiseptique de l'iodoforme. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1899, No. 23.
44) AHLFELD und VAHLE, Die Wirkung des Alkohols bei der geburtshilflichen Desinfektion. Deutsche med. Woch. 1896, No. 6.
45) EPSTEIN, Zur Frage der Alkoholdesinfektion. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 24.
46) TJADEN, Die Desinfektion der Hebammenhände. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 38.
47) SALZWEDEL und ELSNER, Über die Wertigkeit des Alkohols als Desinfektionsmittel und zur Theorie seiner Wirkung. Berl. klin. Woch. 1900, No. 23.
48) WINKLER, Beiträge zur Frage der Alkoholdesinfektion. In.-Diss., Marburg 1899.
49) WEIGL, Untersuchungen über die bactericide Wirkung des Äthylalkohols. Arch. f. Hyg., Bd. 44.
50) WIRGIN, Zur Wirkung des Äthylalkohols auf Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40.
51) SCHUMBURG, Zur Technik der Untersuchung bei der Formaldehyddesinfektion. Deutsche med. Woch. 1898, No. 52.
52) HAMMERL, Über die bactericide Fähigkeit und Giftigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols. Hygien. Rundschau, Bd. 9, No. 20.
53) SALKOWSKI, Über die antiseptische Wirkung von Salicylaldehyd und Benzoesäure-Anhydrid. VIRCHOWs Archiv, Bd. 157.
54) MARTIN, Über physikalisch-chemische und physiologische Wirkungen einiger Alkaloide auf Zellen. In.-Diss., Erlangen 1903.

Kapitel III.

# Protoplasmagiftwirkung.

## A. Allgemeiner Teil.

Das Wort „Protoplasmagift" ist ein vielgebrauchtes. Es ist in den Sprachschatz der wissenschaftlichen Welt übergegangen, es ist ein Terminus technicus geworden, ohne daß je eine scharf umrissene Definition für dasselbe gegeben worden ist. Wenn der Ausdruck „Protoplasmagift" gebraucht wird, so wissen Pathologen und Pharmakologen im allgemeinen, was darunter zu verstehen ist. Durchforscht man aber die Fachschriften, sei es Handbücher, sei es experimentelle Arbeiten, so findet man voneinander durchaus abweichende, oder auch gar keine Definitionen des Wortes. Meist wird vorausgesetzt, daß sich der Begriff aus der Zusammensetzung des Wortes von selbst erkläre; bestimmte positive Merkmale werden selten gegeben; häufiger werden negative aufgeführt, d. h. die „Protoplasmagifte" werden anderen Kategorien von Giften, „speziellen Giften" und „Nervengiften" gegenübergestellt.

Kobert bezeichnet in der ersten Auflage seines „Lehrbuches der Intoxikationen"*) als Protoplasmagifte alle die Gifte, die Bakterien, Schimmel- und Sproßpilze, Pflanzenzellen oder abgetrennte Pflanzenteile, einzellige tierische Organismen, Avertebraten bezw. Bruchstücke derselben, rasch abtöten. Als Repräsentanten führt er Quecksilbersublimat, Jodcyan, Hydroxylamin und Hydrazin an. Eine nähere Begründung für diese Abgrenzung des Begriffes gibt er nicht; ebensowenig führt er in dem später folgenden systematischen Teile seiner Toxikologie eine Gruppe von Giften als Protoplasmagifte auf. In der zweiten Auflage seines ausgezeichneten Lehrbuches**) teilt Kobert die, weiter unten zu besprechende, Definition Kunkels mit und sagt dann: „Protoplasmagift ist, bei Lichte besehen, ein Verlegenheitsausdruck, aber einer, den wir zur Zeit noch nicht entbehren können."

Husemann***) will den Begriff Protoplasmagift ganz ausmerzen. Indem er sich an die rein formale Definition des Wortes hält, sagt er: „Man verstand unter Protoplasmagiften Substanzen, welche in intensiver Weise auf das Protoplasma einzuwirken imstande seien. Ein prinzipieller

*) Stuttgart 1893, S. 112.
**) Stuttgart 1902, S. 32.
***) Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre, 3. Aufl., Berlin 1892, S. 471.

Unterschied (zwischen Protoplasmagiften und Nervengiften) existiert aber nicht, vielmehr sind die meisten und wichtigsten Neurotika in ganz entschiedener Weise Protoplasmagifte.“ Als Beispiele, die diese Anschauung stützen sollen, nennt Husemann Veratrin, Strychnin, Chinin, Atropin, Morphin. Husemann stellt sich hiermit auf den rein theoretischen, an sich ja vollkommen richtigen, Standpunkt, daß alle Gifte in letzter Linie auf das Protoplasma wirken, daß man daher nicht eine bestimmte Gruppe von Giften als Protoplasmagifte κατ' ἐξοχήν abtrennen dürfe. — Dagegen ist aber anzuführen, daß der Begriff „Protoplasmagift“ sich doch tatsächlich in der Pharmakologie eingeführt hat; und wirklich läßt sich auch, wie wir sehen werden, eine ganz bestimmte Gruppe von Giften unter diesem Namen zusammenfassen.

Ähnlich wie Husemann, faßt Löw*) Nerven- und Protoplasmagifte nicht als Gegensätze auf, „da es Gifte gebe, welche nicht für alle Arten von Protoplasma giftig seien, und zweitens die Wirkung auf die Nerven eben doch wieder in der Wirkung auf das Plasma der Nerven und Ganglien beruhe“. An anderer Stelle benützt Löw aber doch den Ausdruck in dem von Kobert gebrauchten Sinne, indem er von Hydroxylamin, Hydrazin, Phenylhydrazin als von Protoplasmagiften spricht.

Lewin**) erwähnt weder bei der Aufstellung der Einteilung der Gifte nach ihren Wirkungen noch bei der Besprechung einzelner Gifte, die nach anderen zu den Protoplasmagiften zu rechnen sind (Hydroxylamin, Fluornatrium etc.), diesen Kunstausdruck.

Lauder-Brunton***) nennt Stoffe, die auf das Zellprotoplasma wirken und die Bewegung von Zellen aufheben, ohne daß sich an diesen Veränderungen bemerkbar machen, Protoplasmagifte. Die wirksamsten Protoplasmagifte seien Chlor, Brom, Jod, Sublimat, Kaliumpermanganat, Kreosot — weniger wirksam Chinin — noch weniger die übrigen Alkaloide. An anderer Stelle †) schreibt er einigen Narkoticis, z. B. Chloroform und Äther, zugleich Protoplasmagiftwirkung zu, da sie Amöben, Leukocyten etc. töteten und Muskelfasern lähmten.

Tappeiner ††) hat ein, jetzt allgemein als typisches Protoplasmagift anerkanntes, Pharmakon, das Fluornatrium, eingehend experimentell untersucht. Eine nähere Definition für das Wort Protoplasmagift gibt er nicht. Er sagt aber, eine Einwirkung des Fluornatriums auf Zellen nach Art einer grob-chemisch ätzenden Substanz halte er für unwahrscheinlich, sondern nehme eine, bloß auf organisiertes Eiweiß (Protoplasma) gerichtete, Wirkung an.

Kunkel gibt in seinem Handbuch der Toxikologie †††) für Protoplasmagifte folgende Definition: Protoplasmagift (ein häufig gebrauchter Kunstausdruck) ist ein Gift, das ohne direkt erkennbare (grobchemische) Änderung alle lebenden protoplasmatischen Gebilde schädigt, abtötet. Das Sublimat gehört z. B. dazu. — Dagegen werden Brom, konzentrierte Schwefelsäure und ähnliche Stoffe, die ja durch ihre starken chemischen Wirkungen alles Leben zerstören, nicht hierher gerechnet.

---

*) O. Löw, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893, S. 9.
**) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 3. Aufl. Wien u. Leipzig 1897.
***) Lauder-Brunton, Allgemeine Pharmakologie. Leipzig 1893, S. 64—69.
†) Ibidem S. 225.
††) Tappeiner, Mitteilung über die Wirkung des Fluornatrium. Archiv für exper. Pharmakologie, Bd. 27, S. 111.
†††) Jena 1899 S. 6.

Aus dem Vorstehenden dürfte sich zur Genüge ergeben, daß in der Handhabung des Begriffes Protoplasmagift große Unsicherheit herrscht.

Wollte man eine rein formale Definition des Wortes Protoplasmagift geben, so wären unter Protoplasmagiften Gifte, die auf das Protoplasma wirken, zu verstehen. Auf das Protoplasma wirken aber sämtliche Pharmaka, sei es daß man ihre Wirkungen aus chemischen oder physikalischen Änderungen des Protoplasmas direkt erkennen kann, oder daß man sie aus Funktionsänderungen der, aus Protoplasma bestehenden, Zellen und Organe erst erschließen muß. Diese allgemeinste Definition der Protoplasmagifte als „Pharmaka, die auf Protoplasma irgendwie einwirken", ist aber nicht zu akzeptieren, denn in praxi verstehen wir unter Protoplasmagiften nicht die Allgemeinheit der Pharmaka, sondern eine bestimmte, mehr oder minder scharf umschriebene, Gruppe von Giften. Bei dem Ausdruck „Protoplasmagift" ist die Betonung auf den Begriff Gift zu legen. Das Wort „Gift" hat hier nicht die allgemeinere, wissenschaftliche Bedeutung „Pharmakon", sondern die gewissermaßen volkstümlichere als „schädliche Substanz". Unter Protoplasmagift ist eine chemische Substanz zu verstehen, die Protoplasma (scilicet lebendes Protoplasma) schädigt. Dabei ist zu betonen, daß jedes Protoplasma, jede lebende Zelle, seien es frei lebende pflanzliche oder tierische Organismen, wie Algen, Bakterien, Sproßpilze, Schimmelpilze, Amöben, Infusorien, seien es lose oder fest in Gewebeverbänden vereinigte Zellen höherer Organismen, wie weiße oder rote Blutkörperchen, Flimmerzellen, Muskel- oder Nervenzellen, Zellen parenchymatöser Organe etc. etc., durch die direkte Berührung mit dem Gift geschädigt werden. Durch diese Definition werden die Protoplasmagifte gegenübergestellt der Gruppe der „Nervengifte", die nur auf ganz bestimmte — zentrale oder periphere, allgemeine oder spezifische — nervöse Apparate wirken; — sodann aber auch den „Toxinen", die meist nur auf höhere, warmblütige Tiere, und unter diesen nur auf ganz bestimmte Genera und Species wirken.

Bei unserer Definition sind aber noch einige Einschränkungen zu machen. Es wären nach der obigen Fassung des Begriffes Protoplasmagift zunächst sämtliche Ätzgifte einzuschließen, d. h. solche Gifte, die grob-chemische Veränderungen des lebenden (wie toten) Protoplasmas herbeiführen (s. Kap. II); denn es ist klar, daß die Ätzgifte bei direkter Berührung alle lebenden Zellen schädigen. Gleichwohl werden die Ätzgifte gewohnheitsgemäß nicht zu den Protoplasmagiften gerechnet, sondern als besondere Gruppe von Giften bezeichnet. Es sind also von Protoplasmagiften auszuscheiden alle die Gifte, die Eiweiß grobchemisch (lösend, fällend, substituierend) verändern.

Es ist aber noch eine weitere Einschränkung zu machen. Destilliertes Wasser schädigt bei direkter Berührung jedes lebende Protoplasma: dasselbe tun stark verdünnte Salzlösungen. Andererseits werden Zellen wie Einzelorganismen durch Lösungen von ganz indifferenten Stoffen, wie Kochsalz, Rohrzucker, geschädigt, sobald die Konzentration der Lösungen ein bestimmtes Maß überschreitet. Die Lebensvorgänge werden nur dann nicht gestört, wenn der osmotische Druck im Inneren der Zelle gleich dem der umgebenden Flüssigkeit ist. Es sind von den Protoplasmagiften alle Substanzen bezw. Konzentrationen auszuschließen, die auf das Protoplasma physikalisch schädigend einwirken.

Wir definieren somit diejenigen Substanzen als Protoplasmagifte, die, ohne auf Protoplasma grob-chemisch oder physi-

kalisch verändernd einzuwirken, bei direkter Berührung jede lebende Zelle schädigen bezw. töten. Es ist zu bemerken, daß gelegentlich Körper, die in stärkerer Konzentration als Ätzgifte wirken, in schwächerer Konzentration Protoplasmagiftwirkung darbieten können; oder vielmehr: wir werden von einer Protoplasmagiftwirkung sprechen, wenn diese Körper in Verdünnungen zellschädigend wirken, in denen eine chemische oder physikalische Beeinflusssung nicht mehr zu konstatieren ist. In diesem Sinne stellen Sublimat, Formaldehyd u. a. in schwachen Konzentrationen Protoplasmagifte dar.

Die, durch ein Protoplasmagift abgetötete, Zelle besitzt natürlich einen anderen „molekularen" Bau, i. e. andere chemische bezw. physikalische Eigenschaften als die lebende Zelle. Aber die Einwirkungen des Protoplasmagiftes auf die Zelle sind sehr häufig derart, daß sie selbst mit den feinsten optischen und chemischen Hilfsmitteln nicht festgestellt werden können, so daß ein Unterschied der Wirkung des Protoplasmagiftes auf eine lebende oder eine tote Zelle, abgesehen von der Funktionsstörung, nicht konstatiert werden kann. Frei bewegliche Zellen bezw. einzellige Organismen nehmen allerdings eine besondere „Todesstellung" an. Rhizopoden ziehen ihre Fortsätze ein und nehmen Kugelgestalt an. Auch das optische Verhalten kann sich ändern: der protoplasmatische Inhalt wird trüb, körnig oder vakuolär. Dies sind aber meist nicht primäre, durch das Protoplasmagift bedingte, sondern sekundäre, mortale bezw. postmortale, Änderungen.

Das wesentlichste Merkmal des Todes bezw. der Schädigung von Zellen wird immer das Sistieren bezw. die Abschwächung ihrer Funktionen sein. Von den Funktionen des lebenden Protoplasmas ist ohne weiteres in die Augen springend die Bewegungsfähigkeit. Wenn eine Amöbe, ein Leukocyt, ein Infusorium, eine Flimmerzelle die Bewegungen einstellt, oder wenn die Protoplasmaströmung in den Zellen von Vallisneria oder Nitella zum Stillstand kommt, so ist dies ein handgreiflicher Beweis dafür, daß das Protoplasma der Zellen geschädigt bezw. abgetötet ist. — Eine sinnfällige Manifestation des Lebens ist weiterhin die Vermehrung. Diese ist sehr bequem zu studieren an den Spaltpilzen, die sich unter geeigneten Existenzbedingungen rapid vermehren. Alle Protoplasmagifte werden bereits in schwachen Konzentrationen die Vermehrung von Bakterien verhindern. Eine ähnlich sinnfällige Äußerung des Lebens ist das Keimen von Samen bezw. das Wachstum von Keimlingen; daher ist auch an ihnen die Wirkung von Protoplasmagiften bequem zu prüfen. Von den „vegetativen" Funktionen der Zellen ist die Atmung (die Aufnahme von O und Abgabe von $CO_2$), bei Pflanzen auch die Assimilation von $CO_2$ und Produktion von O der Untersuchung zugänglich; weiterhin die Oxydations- und Reduktionswirkungen, die O-Übertragung, die die lebenden Gewebe in verschieden starkem Grade ausüben, ferner die Bildung von Fermenten oder Profermenten, und schließlich die, durch gewisse Gewebszellen vermittelten, synthetischen Prozesse (z. B. die Hippursäurebildung durch die Nieren). Sehr geeignet zur Untersuchung auf Protoplasmagiftwirkung sind auch Hefezellen, weil ihre Arbeitsleistung, die Vergärung von Traubenzucker, durch die $CO_2$-Bildung leicht quantitativ meßbar ist.

Ein Protoplasmagift ist nach unserer Definition für alle lebenden Zellen giftig. Die Empfindlichkeit gegen das gleiche Gift kann allerdings bei verschiedenen Zellen bezw. Organismen außerordentlich verschieden sein. Wie manche Algen in 80° C heißem Wasser leben, und

die Drüsenzellen der Meeresschnecke Dolium 2—3 % Schwefelsäure absondern, können auch wohl gewisse Zellen für sonst allgemein giftige Stoffe unempfindlich sein. Das verschiedene Verhalten gegenüber demselben Gift beruht auf der verschiedenen Organisation der Zellen, und zwar vor allem auf verschiedener chemischer Organisation. Das Eiweiß verschiedenartiger Zellen und Organismen ist sicher chemisch verschieden. Diese Verschiedenheiten sind wir freilich mit unseren chemischen und physikalischen Hilfsmitteln durchaus außerstande nachzuweisen. Zellen, die auf ein Protoplasmagift in verschiedener Weise reagieren, besitzen sicher ein verschiedenes chemisches Substrat. Den pharmakologischen Wirkungen liegen, wie mehrfach betont, chemische Wechselwirkungen zu grunde. Sie stellen daher gewissermaßen chemische Reaktionen, allerdings unendlich feiner Natur, dar. Hier bietet die vergleichende Untersuchung der Pharmaka an den verschiedenen Tierklassen höchst interessante Probleme dar, deren Lösung allerdings wohl noch in weiter Ferne liegen dürfte. — Wir haben oben den Protoplasmagiften die Nervengifte gegenübergestellt. Eine vergleichend-pharmakologische Untersuchung der Protoplasma- und Nervengifte dürfte voraussichtlich zu folgendem allgemeinen Ergebnis führen: Protoplasmagifte wirken auf alle lebenden Zellen schädigend ein, mit denen sie direkt in Berührung kommen. Letzteres können sie leicht bei einzelligen Organismen, sowie bei niederen, im Wasser lebenden, Tieren und Pflanzen. Für die höheren, von einer besonderen Schutzhülle umgebenen, Organismen hängt die Wirksamkeit der Protoplasmagifte von ihrer Resorptionsfähigkeit ab. Gleichartige Resorptionsfähigkeit vorausgesetzt, werden bei den verschiedenen Tierklassen ungefähr gleich intensive Wirkungen zu erwarten sein. d. h. die tödliche Dosis auf 1 kg Körpergewicht berechnet, wird im allgemeinen die gleiche sein. Ganz anders die Nervengifte. Diese erscheinen um so wirksamer, auf je höherer Entwickelungsstufe das Versuchstier steht. Für das Morphin z. B. ist die wirksame, bezw. letale, Dosis am geringsten für den Menschen, größer bei Hund und Katze, noch größer bei den, viel geringere geistige Entwickelung zeigenden, Nagern, viel größer noch bei den Kaltblütern. Während also die Giftigkeit der Nervengifte mit zunehmender Entwickelungsstufe der Tiere immer mehr zunimmt, die wirksame Dosis pro 1 kg Tier immer mehr abnimmt, dürften die Protoplasmagifte durch die ganze Tierreihe mit ungefähr gleicher Intensität wirken.

Untersuchungen über Protoplasmagiftwirkungen sind bisher meist an einzelligen Organismen ausgeführt worden. Beobachtungen an Einzelzellen sind stets sehr beliebt gewesen. Man muß sich aber stets darüber klar sein, was man von Untersuchungen an einzelligen Organismen erwarten darf. Ein Protozoon ist nur morphologisch ein einfacher Organismus; in physiologischer Beziehung ist dasselbe vielmehr außerordentlich kompliziert: sind doch sämtliche, vegetative und animale, Funktionen in einer einzigen Zelle vereinigt. Man kann aber zweifellos eine physiologische Funktion viel eingehender studieren, vor allem quantitative Bestimmungen, die für eine exakte wissenschaftliche Erforschung unumgänglich sind, vornehmen, wenn die Funktion von einem bestimmten, einzig ihr dienenden, Organ ausgeübt wird. Daher ist es auch ein prinzipieller Irrtum, wenn, wie dies in neuester Zeit zuweilen geschieht, von dem Studium der einzelligen Organismen ein ganz neuer Aufschwung für die biologische Wissenschaft erwartet wird. Andererseits

ist es zweifellos, daß sich durch die Untersuchung an einzelligen Organismen recht interessante, und vielfach auch allgemein wichtige, Resultate erzielen lassen.

---

## B. Methodologischer Teil.

Wir haben als Protoplasmagifte Pharmaka definiert, die bei direkter Berührung jedes lebende Protoplasma, jede lebende Zelle der gesamten Organismenwelt schädigen, bezw. abtöten. Um nun von einem Gifte sagen zu können, daß es der gegebenen Definition entspricht, ist es notwendig, seine Wirkungsart nicht bloß an irgend einem einzelnen, tierischen oder pflanzlichen, Organismus zu studieren, sondern systematisch an leicht zugänglichen Objekten der gesamten lebenden Natur zu untersuchen. Andererseits wird man sich gewisse Einschränkungen auferlegen müssen; es kommt nur darauf an, eine Anzahl von Prüfungsobjekten zu finden, die untereinander möglichst verschieden sind, d. h. möglichst vielseitige Variationen lebenden Protoplasmas darstellen. Es ist bekannt, daß verschiedene Organismen (selbst nahestehende Species) demselben Gifte gegenüber sich durchaus verschieden verhalten können. Man kann natürlich nur solche Gifte bezüglich ihrer Wirkungsart miteinander vergleichen, die an demselben Organismus studiert sind. In dem Buche von Löw: „Ein natürliches System der Giftwirkungen" (München 1893), in welchem zahlreiche Protoplasmagifte besprochen werden, finden wir bunt durcheinander die Wirkung der Gifte auf Amöben, Algen der verschiedensten Art, Infusorien, Bakterien, Bierhefe, Frosch, Schildkröte, Kaninchen etc. etc. geschildert. Der Gewinn derartiger Untersuchungen würde viel größer sein, wenn sie nach gleichem Verfahren an gleichen Objekten angestellt wären, weil man dann die untersuchten Substanzen nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ miteinander vergleichen könnte. Die Versuchsobjekte müssen leicht zugänglich sein, in jedem Laboratorium leicht gleichartig beschafft werden können. Als solche habe ich vorgeschlagen, und sind von einer Anzahl Doktoranden im Pharmakologisch-Poliklinischen Institut zu Erlangen benutzt wurden*): das Infusorium Opalina ranarum aus dem Enddarm des Frosches, — Flimmerzellen von der Rachenschleimhaut des Frosches — Staphylococcus pyogenes aureus oder (bezw. und) Bacillus pyocyaneus — Saccharomyces cerevisiae — keimende Senfsamen — der Musculus gastrocnemius des Frosches — der Plexus ischiadicus des Frosches. Diese Objekte sind allerorts leicht zugänglich; sie zeigen überall ein relativ gleichmäßiges Verhalten; sie stellen schließlich genügend zahlreiche, und vor allem sehr verschiedene, Arten von lebendem Protoplasma dar. Die systematische Durchprüfung einer Substanz an den aufgeführten Objekten wird genügen, um mit Sicherheit zu sagen, ob wir ein Protoplasmagift vor uns haben oder nicht. Es können aber natürlich auch noch andere Versuchsobjekte herangezogen werden. Ich führe in dem Folgenden diejenigen Objekte auf, die sich am meisten zu unseren Versuchen eignen, und die tatsächlich am häufigsten zu ähnlich gearteten Untersuchungen gebraucht worden sind.

---

*) Vgl. Zahn, Über Protoplasmagifte. Inaug.-Diss. Erlangen, 1901. Martin, Über physikalisch-chemische und physiologische Wirkungen einiger Alkaloide auf Zellen. Inaug.-Diss. Erlangen, 1903.

1. Opalina ranarum. Die Opalinen finden sich fast bei jedem Frosch, zu jeder Jahreszeit, im Enddarm. Sie sind von charakteristischer Gestalt, indem sie ovalen, flachen Scheiben ähneln (s. Fig. 15). Sie sind von beträchtlicher Größe, so daß man sie im Uhrschälchen bei schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop beobachten kann. Sie zeigen eine große Anzahl heller kleiner Kerne, lebhafte Flimmerbewegung der, in Reihen angeordneten, Wimpern, und außerdem lebhafte Eigenbewegung, die bei Schädigung durch äußere Agentien sich verlangsamt, und in eine Art schraubiger Drehbewegung übergeht. Durch gewisse Gifte schrumpfen die Opalinen, durch andere quellen und platzen sie; in manchen Fällen bilden sich mehr oder minder zahlreiche Vakuolen. Was von diesen Veränderungen primäre Schädigung durch das Gift, was sekundäre Absterbeerscheinung darstellt, ist nicht immer klar auseinanderzuhalten. Neben Opalina ranarum sind zuweilen noch andere Infusorien im Darm des Frosches zu finden. Dieselben sind sämtlich viel resistenter. Die Opalinen stellen im allgemeinen sehr hinfällige Gebilde dar, sind also für Protoplasmagifte sehr empfindlich. Man gewinnt die Opalinen in folgender Weise: Man schneidet einem Frosch, dem man das Gehirn zerstört hat, (und den man außerdem zu Versuchen an Nerven, Muskeln, Flimmerzellen




Fig. 15. Opalina ranarum. *a* normal, *b* durch 1 % Fluornatrium, *c* durch 1 % überchlorsaures Natrium, *d* durch Saponin abgetötet.

etc. benutzen kann) den Enddarm aus, bringt diesen in ein Schälchen mit 0,6 % NaCl-Lösung und schlitzt ihn längs auf. Unter Wasser streicht man mit einer krummen Sonde die Inhaltsmassen von der Darmschleimhaut ab. Bei einiger Übung erkennt man die Opalinen als glänzende, sich bewegende Punkte, und überzeugt sich von ihrer reichlichen Anwesenheit durch einen Blick in das Mikroskop. — Man kann nun die Versuche über Protoplasmagiftwirkung im Tropfen auf dem Objektträger vornehmen. Zu diesem Zwecke mischt man, um z. B. die Wirkung einer 1 % Lösung zu erhalten, 1 Tropfen 2 % Lösung mit 1 Tropfen Opalinenaufschwemmung. Diese Methode der Untersuchung ist geeignet, wenn sofortige Schädigung bezw. Abtötung der Opalinen zu erwarten ist. Für längere Beobachtung hat sie den Übelstand, daß die Flüssigkeit des freiliegenden Tropfens allmählich abdunstet, oder daß, wenn der Tropfen von einem Deckglas bedeckt und mit Vaseline umrandet wird, die Opalinen durch den mechanischen Druck, vielleicht auch durch O-Mangel, leiden. Bei allen pharmakodynamischen Versuchen ist der Wirkungseffekt zugleich eine Funktion der Wirkungsdauer. Will man die Wirkung von zwei verschiedenen chemischen Substanzen miteinander vergleichen, so muß außer den physikalischen Bedingungen (gleiche Temperatur, gleiche molare Konzentration, s. Kap. I) auch der Faktor der Zeit der gleiche sein. Man beobachte die Einwirkung auf Opalinen daher stets zu genau der gleichen Zeit: nach 5 Min. . . 15 Min. . . 30 Min. . . 1 St. . . 3 St. Für solche Be-

obachtungen ist viel geeigneter als die Objektträgermethode die Schälchenmethode. Man bringt die zu untersuchenden Lösungen (gleichzeitig sollen nie mehr als 3 bis 4 untersucht werden!) in kleine Uhrschälchen, Blockschälchen, oder am besten in kleine Glasschalen mit wagerechtem Boden und senkrechter Wand so, daß der Boden 3—5 mm hoch bedeckt ist (3—4 ccm). Die Schälchen sind genau zu bezeichnen, damit Verwechselung vermieden wird. Sodann tropft man zu gegebener (genau zu notierender) Zeit in jedes Schälchen 1—2 Tropfen der Opalinenaufschwemmung, und überzeugt sich, daß in den Schälchen in jedem Gesichtsfeld Opalinen zu beobachten sind. Stets setzt man als Kontrolle eine Probe mit 0,6 % NaCl-Lösung an. Wenn die zu untersuchenden Substanzen leicht in lebende Zellen eindringen, so fügt man ihren Lösungen 0,6 Proz. Chlornatrium hinzu (vgl. Kap. I); bei nicht permeanten Substanzen hat man immer daran zu denken, daß eine Schädigung der Zellen schon durch starke Unterschiede des osmotischen Druckes herbeigeführt werden kann. Tatsächlich sind die Opalinen gegen höheren osmotischen Druck sehr empfindlich. Sehr instruktiv ist ein Vorversuch mit verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen: 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % und Aq. dest. Man wird finden, daß nach 3 St. die Opalinen in 0,25 %, 0,5 % und 0,75 % NaCl gut bewegungsfähig geblieben sind, daß sie dagegen in Aq. dest. durch Quellung, in 1 % NaCl durch Schrumpfung geschädigt bezw. abgetötet worden sind. Als allgemeine Regel — die allerdings von Anfängern sehr häufig außer acht gelassen wird — gilt, physiologische Versuche an einem Objekt, insbesondere an einem lebenden Objekt, nicht eher zu beginnen, als bis man die Eigenschaften dieses Objektes genau kennen gelernt hat. Da bei einem lebenden Objekt die physiologischen Eigenschaften (Stoffwechsel, Bewegungsfähigkeit, Permeabilität, Widerstandskraft etc.) bezüglich der Intensität stark wechseln können, setze man bei j e d e m pharmakodynamischen Versuch ein Kontrollpräparat an, auch wenn man das normale Verhalten schon hundertmal geprüft hat. — Bei den Opalinen konstatiert man nun, ob nach 5 Min. . . 15 Min. . . 30 Min. . . 1 St. . . 3 St. Flimmerbewegung und Schwimmbewegung beeinträchtigt sind, ob die Flimmern langsamer schlagen, so daß man die einzelnen Reihen sich pendelnd bewegen sieht, ob die Eigenbewegung des ganzen Tieres in eine drehende, schraubenartige übergegangen ist — ob die Flimmerbewegung vollständig sistiert hat — ob man die starren Flimmerhaare noch sieht, oder ob sie eingezogen bezw. verquollen oder aufgelöst sind — ob die Opalinen zu runden, strukturlosen Scheiben gequollen — oder ob sie faltig geschrumpft sind — ob ihr Inhalt körnig getrübt oder glasig gequollen ist, oder ob Vakuolen in ihm aufgetreten sind. Häufig ist die periphere Schicht der Opalinen stark verquollen, durchscheinend, die Flimmern, wie überhaupt die regelmäßige Kontur vollständig verschwunden, das Innere dunkel körnig getrübt (s. Fig. 15d). Die Opalinen sind, wie oben bereits bemerkt, sehr wenig widerstandsfähig; sie werden durch relativ schwache Protoplasmagifte, bezw. durch relativ geringe Konzentrationen von solchen geschädigt, bezw. abgetötet.

2. F l i m m e r z e l l e n v o n d e r R a c h e n h ö h l e d e s F r o s c h e s. Flimmerzellen der verschiedensten Herkunft sind meist sehr resistente Gebilde. Abgetrennte Teilstücke von Flimmerzellen zeigen nach 24 St. noch kräftigste Aktion, ja können selbst in faulenden Gemischen noch nach 3 Tagen Bewegung zeigen. KOBERT*) bezeichnet als das klassische

*) Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl., p. 155.

Objekt für das Studium der Flimmerbewegung die Randzellen des Mantels der Teichschnecken (Anodonta und Unio). Tatsächlich sind an diesem Objekt die wichtigsten Untersuchungen über Giftwirkung gemacht worden. Aber Teichmuscheln stehen nicht das ganze Jahr und nicht jedem Laboratorium zur Verfügung. Die Flimmerzellen von der Rachenhöhle des Frosches sind genau so brauchbar wie die der Teichschnecke. Man kann den Versuch über Flimmerbewegung beim Frosch makroskopisch machen. Man befestigt (nach Zerstörung des Gehirns) einen Frosch, mit dem Bauch nach oben, auf einem Froschbrett, schneidet den ganzen Unterkiefer mit Zunge ab, und bringt mit einem spitzen Pinsel feinst verriebene chinesische Tusche in querem Strich vorn auf die Schleimhaut des Oberkiefers. Man sieht, wie sofort die Tusche durch die Bewegung der Flimmerhaare weiter geführt wird, und kann beobachten, ob nach Applikation eines chemischen Körpers die Bewegung langsamer wird oder still steht. — Für exakte, insbesondere für vergleichende Versuche ist geeigneter die mikroskopische Beobachtung der Flimmerbewegung an abgetrennten Schleimhautstückchen. Hier empfiehlt sich wiederum die „Schälchenmethode“ weit mehr als die „Objektträgermethode“. Man schneidet mit feiner, gebogener Schere linienförmige Schleimhautstückchen von dem Rachenboden des Frosches ab und bringt dieselben (10 Stück und mehr) in ein Schälchen mit 0,6 % NaCl-Lösung. Dann betrachtet man jedes einzelne unter dem Mikroskop, ob die Flimmerbewegung gut zu sehen ist, und bringt dann je 2 Stück in die zu untersuchenden Lösungen (z. B. 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1 % Lösung eines Protoplasmagiftes). Nach 5 Min. . . 30 Min. . . 1 St. . . 3 St. . . 24 St. beobachtet man, ob die Flimmerbewegung gegenüber der Kontrolle (0,6 % NaCl-Lösung) verlangsamt ist, oder ob sie sistiert hat. Kann man sich bei Beobachtung im Schälchen nicht sicher davon überzeugen, ob normale Flimmerbewegung vorhanden ist, so nimmt man das Schleimhautstückchen heraus, bringt es mit einem Tropfen Flüssigkeit auf einen Objektträger, beobachtet — event. bei stärkerer Vergrößerung, aber ohne Anwendung eines Deckgläschens — unter dem Mikroskop, und bringt dann das Präparat wieder in die Lösung zurück.

3. Amöben. Will man Versuche an Amöben anstellen, so kann man sich dieselben auf folgende Weise verschaffen. Man entnimmt von einer schlammigen, an organischen Stoffen reichen, Bodenstelle (z. B. in einem botanischen Garten) Schlamm und Wasser, bringt dieselben in ein Becherglas und stellt dies an einen warmen Ort (zwischen Doppelfenster z. B.). Von dem Boden bezw. der Wand des Gefäßes entnimmt man mit einem gebogenen Haken oder mit einem Tropfglas Proben, bringt sie in Wasser und untersucht unter dem Mikroskop, ob man Amöben findet. Dies wird durchaus nicht immer der Fall sein; auch stehen die Amöben kaum in solcher Zahl und Gleichartigkeit zur Verfügung, wie z. B. die Opalinae ranarum.

4. Leukocyten. Will man die amöboide Bewegung studieren, so verwende man Leukocyten, am besten solche vom Frosch, weil diese bereits bei Zimmertemperatur lebhafte Bewegungen zeigen. Entnimmt man einem Frosch Blut z. B. durch einen Schnitt in den Daumenballen einer Vorderpfote (nach vorheriger Abtragung der äußeren Haut, deren Sekret auf die Blutkörperchen schädigend wirkt), so wird man in einem Gesichtsfelde immer nur ein oder wenige Leukocyten finden. Eine riesige Hyperleukocytose (nebst enormer Verminderung der roten Blutkörperchen) kann man am Frosch erzielen, wenn man ihm ein „Blutkörperchengift“ (s. Kap. V) ver-

abreicht. Gibt man z. B. einem Frosch 1 mg Phenylhydrazin oder Hydroxylamin, so zeigt er nach 2—4 Wochen nur vereinzelte rote Blutkörperchen, dagegen massenhafte, lebhafte amöboide Bewegung zeigende, Leukocyten. — Man kann ferner — bei Kalt- wie bei Warmblütern — Ansammlungen von Leukocyten hervorrufen, indem man chemotaktische Substanzen (s. Kap. IV) in einen Lymphsack bezw. ins subkutane Bindegewebe oder in seröse Höhlen einspritzt. Man erhält dadurch gewissermaßen Reinkulturen von weißen Blutkörperchen, hat aber dabei zu beachten, daß unter denselben zahlreiche altersschwache bezw. abgestorbene Leukocyten, sowie andererseits auch bewegungsunfähige Lymphocyten sich finden.

Für die Beobachtung der amöboiden Bewegungen von Warmblüterzellen bedarf es einer konstanten Temperatur von ca. 37,5° C. Die für mikroskopische Beobachtungen bei Körpertemperatur gewöhnlich gebrauchten „erwärmbaren Objekttische" erfüllen ihren Zweck nur sehr unvollkommen*). Sie bestehen in der einfachsten Form aus einer Metallplatte, an der seitlich Metallflügel angebracht sind. Diese werden durch darunter gestellte Spiritusflammen erhitzt und leiten die Wärme der Metallplatte zu. Die Mitte der letzteren ist durchbohrt, um Licht durchzulassen; in der Umgebung der Durchbohrung ist ein Thermometer angebracht. Auf den Objekttisch wird der Objektträger gelegt, auf diesen kommt das zu erwärmende Präparat und das Deckglas. Es ist klar, daß bei der schlechten Wärmeleitung des relativ dicken Objektträgers es zunächst sehr lang dauern wird, bis das Präparat durchwärmt ist; und zweitens, daß, wenn der, in der Metallplatte eingelassene, Thermometer 37,5° zeigt, man durchaus keinen Anhalt hat, welche Temperatur zwischen Objektträger und Deckglas herrscht.

Ich habe mir daher einen erwärmbaren Objektträger* konstruiert. Der einfache und billige, durchaus zweckentsprechende Apparat besteht aus einem flachen Messingkästchen mit je einem seitlichen, dem Zu- und Abfluß von 40° warmen Wasser dienendem, Ansatze. In der Mitte des Kästchens ist auf Ober- und Unterseite eine runde Glasscheibe eingekittet, durch die das Licht fallen kann. Auf die (relativ dünne) obere Glasplatte kommt nun nicht erst der Objektträger, sondern direkt die zu untersuchende Flüssigkeit, der sich daher die gewünschte Temperatur in kürzester Zeit mitteilt. Der Apparat dient also in der Tat als erwärmbarer Objektträger. Die Temperatur wird durch ein, in die Wasserschicht hineinreichendes, Thermometer von ca. 6 cm Höhe gemessen. Die Durchströmung mit gleichmäßig temperiertem Wasser erfordert immerhin einen etwas komplizierten Hilfsapparat. Um denselben eventuell entbehren zu können, sind an dem Messingkästchen schräg nach vorn aufsteigende Messingbänder angebracht, die durch untergestellte Flammen erwärmt werden. Es wird dann der Apparat zunächst mit 40° warmem Wasser gefüllt und auf den Mikroskoptisch gesetzt. Durch Verkleinerung bezw. Verschiebung der Flammen kann man leicht erreichen, daß sich die Temperatur bis auf ± 1 bis 2° auf 37,5° C. hält. — Das Kästchen ist nicht regelmäßig parallelepipedisch; das mittlere Drittel ist vielmehr niedriger als die Seitenteile, die um einige Millimeter über jenes hervorragen. Auf diese Weise wird erreicht, daß das, der Mitte aufliegende,

*) vergl. Heinz, Weitere Untersuchungen über die Entzündung der serösen Häute. Virchows Archiv, Bd. 167.

Präparat auch von der Seite her etwas Wärme erhält, und vor seitlichen Luftströmen geschützt ist*).

Allen erwärmbaren Objekttischen und Objektträgern ist übrigens das, im Thermostaten stehende, „erwärmbare Mikroskop" überlegen. Es ist hierbei nur darauf zu achten, daß die, zur Verwendung kommenden, Objektträger und Deckgläschen genügend lange (im Thermostaten selbst) vorgewärmt sind.

5. Rhizopoden aus Heuaufguß. Sehr leicht und sicher kann man sich, kräftig sich bewegende, Wimperinfusorien verschaffen, wenn man Heu mit Wasser im Brütofen bei 37° C ansetzt. Nach 24 St. enthält diese Heumaceration zahlreiche Infusorien, regelmäßig namentlich große, für Versuche geeignete, Paramäcien (Paramäcium caudatum u. a.).

6. Mikroskopisch zu untersuchende Wassertierchen. Einzellige wie mehrzellige niedere Tiere, die sich zu mikroskopischer Untersuchung, bezw. zu Versuchen über Protoplasmagiftwirkung eignen, findet man in den Wasserbecken in Pflanzenwarmhäusern, im Sommer auch in sonnenbeschienenen, warmen Tümpeln und Teichen.

Bei den zuletzt aufgezählten Versuchsobjekten (3, 5, 6) wird man nie die Garantie haben, stets die gleichen Lebewesen in ausreichender Zahl zur Verfügung zu haben, wie bei der Opalina ranarum, den Flimmerzellen, und den Leukocyten des Frosches, welche drei Objekte mir deshalb von tierischen niederen Organismen zur Untersuchung von Protoplasmagiftwirkung besonders geeignet erscheinen.

7. Spaltpilze. Man kann natürlich sämtliche bekannte Bakterienarten zu Versuchen über Protoplasmagiftwirkung heranziehen; aber auch hier wird es sich empfehlen, um vergleichbare Resultate zu erzielen, stets die gleichen Versuchsobjekte, und zwar solche, die überall leicht und gleichmäßig zugänglich sind, zu benutzen. Ich empfehle zu den Versuchen in erster Linie Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus pyocyaneus (vergl. Kap. II, S. 129). Der Pyocyaneus ist etwas resistenter als der Staphylococcus. Will man ganz besonders resistente Formen in ihrem Verhalten gegen Protoplasmagifte prüfen, so benutzt man Milzbrandsporen. Die Versuchstechnik ist dieselbe, wie sie in Kap. II geschildert ist.

8. Sproßpilze. Man benutzt frisch bezogene Bäckerhefe. Man stellt sich eine gleichmäßige Aufschwemmung von 10 g Hefe mit 90 ccm Wasser her, setzt zu einer Probe 1 Proz. Traubenzucker, zu einer anderen 0,6 Proz. NaCl, bringt diese zwei Proben in den Brütschrank bei 37° C, und beobachtet, ob in der ersten Probe in einem graduierten Gärkolben eine, dem 1 Proz. Zucker entsprechende, Menge $CO_2$ entwickelt ist, und ob in der zweiten Probe die $CO_2$-Bildung ausgeblieben ist (d. h. ob die Hefe an sich zuckerfrei ist). Man wird oft finden, daß die gewöhnlichen graduierten Gärkölbchen in ihrer Teilung mit den beobachteten $CO_2$-Werten (bezw. zugegebenen Zuckermengen) durchaus nicht übereinstimmen, und muß sich die Röhrchen durch eine Anzahl Vorversuche (je 2 mit 0,25 Proz., 0,5 Proz., 0,75 Proz., 1 Proz. Traubenzucker) besonders aichen. Jetzt werden von Lohnstein Gärapparate empfohlen, die exakte Angaben liefern sollen. (Man muß natürlich bei einer ganz bestimmten Temperatur (meist 15° C) ablesen, weil das Volumen eines Gases bei 37° und 15° ein sehr verschiedenes ist). Man setzt nun eine Anzahl Gärkölbchen mit einer möglichst gleichmäßigen Hefemenge (z. B. jedesmal 0,5 g) und 1 % Traubenzuckerlösung an, in die man wechselnde Mengen des zu unter-

*) Der „erwärmbare Objektträger" wird von Mechaniker Erdmann in Erlangen inkl. Thermometer zu dem billigen Preise von 15 M. geliefert.

suchenden chemischen Körpers bringt, und beobachtet nach 1 St. . . 3 St. . . 6 St. . . 24 St., ob die $CO_2$-Bildung hinter der der Kontrolle (mit 0,6 % NaCl oder Brunnenwasser) zurückbleibt. Es genügen bekanntlich verhältnismäßig wenige Hefezellen, um starke $CO_2$-Entwickelung hervorzurufen. Werden nun von dem Protoplasmagift nicht sofort sämtliche Hefezellen abgetötet, so wird es immer zu $CO_2$-Entwickelung kommen. Man stellt daher zweckmäßigerweise eine zweite Reihe von Versuchen in der Art an, daß man zunächst die Protoplasmagiftlösung 1 St. . . 3 St. . . 6 St. . . 24 St. auf die Hefezellen wirken läßt, dann je 1 Proz. Traubenzucker hinzufügt, und beobachtet, ob nunmehr noch $CO_2$-Bildung auftritt.

9. Schimmelpilze. Die Schimmelpilze zeigen gegenüber den meisten anderen Lebewesen abweichende Lebensbedingungen, indem das Optimum ihres Wachstums viel niedriger liegt, und sie von gewissen chemischen Substanzen, die allen anderen Zellen gegenüber Protoplasma-, ja Ätzgifte darstellen, in ihrer Entwickelung durchaus nicht gestört zu werden scheinen. So können sich Schimmelpilze auf einer konzentrierten Sublimatlösung (= ca. 7 %), wie in $^1/_2$ Normalschwefelsäure (= ca. 5 %) entwickeln. Welches die Ursache dieser enormen Widerstandsfähigkeit ist, ist bisher noch nicht aufgeklärt. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um eine besondere Organisation des lebenden, protoplasmatischen Anteils der Zelle, sondern darum, daß die äußere Hülle der Zellen für die betreffenden Molekel bezw. Ionen impermeabel ist. Dem entspricht, daß solche Protoplasmagifte, die lebende Zellen leicht durchdringen, auch für Schimmelpilze sich giftig erweisen (Phenole, Phenylhydrazin). Die Isolierung der Schimmelpilze ist nicht so schwierig wie die der verschiedenen Bakterienarten; andererseits ist die Methodik ihrer Reinkultur nicht so ausgebildet. Man bekommt reichliche Rasen von Schimmel, wenn man einige Schwarzbrotschnitte dauernd angefeuchtet an einem, vor Sonnenlicht geschützten, Ort aufstellt. Solche kulturentragende Brotstückchen kann man in Schälchen oder kleine Erlenmeyer-Kolben mit dem Protoplasmagift geben, und das Schimmelwachstum beobachten.

10. Pflanzenzellen mit Protoplasmabewegung. Am schönsten stellt sich die Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen dar bei der Characee Nitella, ferner an den Staubfädenhaaren der Tradescantiablüten; jedoch sind diese Objekte nicht überall, bezw. nur zu beschränkter Zeit zu haben. Dagegen sind zu jeder Zeit Vallisneriablätter aus botanischen Gärten zu beziehen. Man macht mit einem scharfen Rasiermesser einen flachen Schnitt und bringt das Präparat in einem Tropfen Wasser auf den Objektträger. An dem langsamen Vorrücken der Chlorophyllkörner beobachtet man die Protoplasmaströmung. Die Protoplasmaströmung wird bereits durch schwache chemische oder physikalische Eingriffe aufgehoben. Daher bildet die Vallisneria ein sehr heikles, für vergleichende Untersuchungen nicht sehr geeignetes Objekt.

11. Über Versuche an Spirogyren sowie an Hydrocharis morsus ranae s. Kap. I p. 34 ff.

12. Keimende Pflanzensamen. Man kann zu Versuchen über Beeinflussung des Auskeimens von Samen, bezw. des Weiterwachsens ausgekeimter Samen die verschiedensten Objekte: Bohnen, Mais, Getreidekörner, Senfsamen etc. benützen. Ich bediene mich meist der Senfsamen, die stets gut keimfähig zu erhalten sind. Man überzeugt sich zunächst, daß von 100 Senfsamen, die bei Zimmertemperatur in flache Schalen in eine feuchte Kammer gestellt werden, mindestens 90 Proz. auskeimen. Man darf die Schälchen mit den Senfsamen nicht in den Brütofen bringen,

weil sich sonst massenhaft Bakterien bilden, deren Stoffwechselprodukte die Senfsamen abtöten. — Man benutzt zu den Versuchen flache Schälchen, die man 3—5 mm hoch mit der zu untersuchenden Lösung füllt, und bringt in jedes Schälchen (sowie in ein Kontrollschälchen mit Brunnenwasser oder 0,6 % NaCl-Lösung) je 10 Senfsamen. Nach 24 bezw. 48 bezw. 72 St. beobachtet man, wieviel Samen in jedem Schälchen ausgekeimt sind. — Man schließt an diesen Versuch zweckmäßig noch eine zweite Versuchsreihe an. Man läßt eine größere Anzahl Senfsamen auskeimen, bis sich die zwei Kotyledonenblätter deutlich entwickelt haben, bringt je 3—5 solche Keimlinge in kleine Gefäßchen mit der zu untersuchenden Lösung, und beobachtet, ob die Keimlinge welken und zugrunde gehen oder grün werden und weiterwachsen. Um das Weiterwachsen zu befördern, setzt man zweckmäßig zu jeder Probe einige Tropfen folgender Pflanzennährlösung zu*):

Salpetersaures Kalium 1,0
Chlornatrium 0,5
Schwefelsaurer Kalk 0,5
Schwefelsaure Magnesia 0,5
Dreibasisch phosphorsaurer Kalk 0,5
5 Tpf. verdünnte Eisenchloridlösung
Wasser 1000,0.

13. Muskeln vom Frosch. Man entnimmt passende Muskeln von den Hinterextremitäten des Frosches: Sartorius, Semitendinosus, Semimembranosus, Gastrocnemius etc., und bringt sie in ein Schälchen mit 0,6 % NaCl-Lösung. Den Gastrocnemius kann man der Länge nach zerteilen, um das Eindringen der Lösungen (das durch den bindegewebigen Überzug des Muskels gehemmt wird) zu befördern. Man bringt die zu untersuchende Lösung (möglichst in 0,6 % NaCl-Lösung) in flache Schälchen (von ca. 5 ccm Inhalt) und versenkt je einen Muskel oder ein Muskelstück in die Lösung. Nach 15 Min. . . 30 Min. . . 1 St. . . 3 St. untersucht man, ob der Muskel makroskopisch verändert ist, i. e. ob er seine Durchsichtigkeit und seine Elastizität verloren hat, und ob er unerregbar gegen elektrische Reize geworden ist. (Vergl. auch Kap. VI „Muskelsystem"). Allgemeine Protoplasmagifte müssen natürlich den Muskel zum Absterben bringen.

14. Nerven vom Frosch. Man stellt das, in der physiologischen Versuchsmethodik viel gebrauchte, Ischiadicus-Gastrocnemius-Präparat her (s. Kap. VI) und bringt den Nerven in ein Schälchen mit Giftlösung, den Muskel in 0,6 % NaCl-Lösung. (Ein Kontrollpräparat kommt ganz in 0,6 % NaCl-Lösung). Nach 15 Min. . . 30 Min. . . 1 St. . . 3 St. prüft man die elektrische Erregbarkeit des Nerven, d. h. man konstatiert, bei welchem Abstand der sekundären von der primären Rolle des Duboisschen Schlittenapparates auf Reizung des Nerven Zuckung bezw. Tetanus des Muskels erfolgt. — Protoplasmagifte töten, wie jede lebende, so auch die Nervensubstanz. Es bedarf im allgemeinen hoher Konzentrationen, bezw. langer Einwirkung, bis völlige Unerregbarkeit eintritt. Dies kommt daher, daß die Achsencylinder von einer dichten, straffen, für wässerige Lösungen sehr schwer durchdringlichen, Scheide umgeben sind. Weiteres über Erregbarkeits- und Leitfähigkeitsänderungen am Nerven s. in dem Kap. „Periphere Nerven".

*) vergl. Detmer. Pflanzenphysiologisches Praktikum, Jena 1895.

15. Zellen parenchymatöser Organe. Will man Protoplasmagifte (oder auch Acria — vergl. Kap. IV) auf die Zellen parenchymatöser Organe (Leber oder Niere) zur Einwirkung bringen, so kann man folgendermaßen verfahren. Man kann erstens Injektionen direkt in das Parenchym von Leber oder Niere hinein machen. Damit setzt man aber naturgemäß grobe mechanische Verletzungen. Es werden Blutgefäße zerrissen, durch die Injektionsmasse wird das Gewebe komprimiert, womöglich zertrümmert. Bei der, später vorgenommenen, histologischen Untersuchung bleibt es vollkommen unklar, welche Veränderungen auf die Giftwirkung, welche auf die mechanischen Schädigungen zurückzuführen sind. — Man kann zweitens das Gift in die Arterie (oder rückläufig in die Vene) des zu untersuchenden Organes injizieren. Hierbei kommt das Gift nur sehr kurze Zeit, und auch nicht direkt, sondern nur durch die Kapillarwand hindurch, mit den spezifischen Zellen in Berührung. Man kann aber drittens die Injektion von dem Ausführungsgang der betreffenden Drüse (vom Ductus choledochus oder vom Ureter aus) vornehmen. Dabei vermeidet man mechanische Störungen, und das Gift kommt durch die feinsten Sekretgänge mit den spezifischen Drüsenzellen in innige Berührung*). Zwecks Injektion in den Ductus choledochus öffnet man dem Tier (z. B. Kaninchen) in Morphinäthernarkose die Bauchhöhle in der Linea alba von dem Processus xyphoideus bis zwei Finger breit oberhalb der Symphyse unter aseptischen Kautelen. Die Därme werden, um den Ductus choledochus freizulegen, herausgewälzt; sie werden durch, mit warmer Kochsalzlösung getränkte, Watte vor Abkühlung geschützt. Der Ductus choledochus wird ein Stück weit isoliert und eine, mit 0,9 % NaCl-Lösung gefüllte, Kanüle in ihn eingeführt. Der Ductus cysticus wird, damit das Gift sich nicht in die Gallenblase ergieße, abgeklemmt. Dann werden unter mäßigem Druck 5 ccm der Giftlösung (die möglichst einer 0,9 % NaCl-Lösung isosmotisch sein soll) injiziert. Darauf wird die Klemme vom Ductus cysticus abgenommen, und die Bauchhöhle durch Naht geschlossen, bis auf eine Stelle, durch die ein, an die Kanüle befestigter, Gummischlauch herausgeleitet wird, damit die Galle abfließen kann. Nach 24 bezw. 48 St. wird das Tier getötet, und die Leber makroskopisch und mikroskopisch (frisch, wie nach Fixierung und Härtung) untersucht. — Zwecks Injektion in den Ureter wird ebenfalls die Bauchhöhle weit geöffnet, der Ureter sorgfältig von anhaftendem losen Bindegewebe freipräpariert, eine Kanüle eingeführt, und 1 ccm der Giftlösung injiziert. Die Kanüle wird zur Bauchwunde herausgeleitet, um Harnstauung zu vermeiden. Nach 24 bezw. 48 St. wird das Tier getötet und die Niere untersucht.

*) Vergl. Zahn, Über Protoplasmagifte. Inaug.-Diss. Erlangen. 1901.

## Spezieller Teil.

Das Leben der Zellen kann durch mechanische, thermische, photische, elektrische Schädigungen vernichtet werden. Wir betrachten in diesem Werke vorwiegend die Einwirkung chemischer Schädlichkeiten. Wirken chemische Körper in der Weise ein, daß Zellen und Gewebe sinnfällige chemische und physikalische Änderungen erfahren, so bezeichnen wir sie als Ätzgifte. Fehlen die groben, makroskopisch sichtbaren Veränderungen, so sprechen wir von Protoplasmagiftwirkung. Zwischen Protoplasmagiftwirkung und Ätzwirkung gibt es natürlich die mannigfachsten Übergänge. Bei dem Absterben unter Protoplasmagiftwirkung können die Zellen morphologische Veränderungen zeigen, oder die letzteren können auch fehlen. Ob das eine oder das andere eintritt, hängt von verschiedenen Umständen ab. So zunächst von der Natur der einwirkenden Schädlichkeit. Als reine Protoplasmagifte hat man nur diejenigen bezeichnen wollen, die gar keine morphologischen Änderungen an den Zellen hervorrufen, bei denen der Tod also nur aus dem Sistieren der Lebensfunktionen erschlossen werden kann. Es verhalten sich aber die Zellen verschiedener Organismen, ja verschiedene Zellen des gleichen Organismus, dem gleichen Protoplasmagift gegenüber oft durchaus verschieden. Insbesondere bestehen Unterschiede zwischen den frei lebenden, einzelligen Organismen einerseits und den bewegungsunfähigen Zellen der Gewebe und Organe der höheren Tiere andererseits. Die ersteren haben eine charakteristische Todesstellung; sie zeigen ferner oft auffallende morphologische Änderungen auf dieselben Stoffe, auf die wir an den parenchymatösen Zellen der höheren Tiere selbst mit den feinsten Hilfsmitteln keine Veränderung konstatieren können. Von Wichtigkeit ist schließlich die Art der Wirkung — ob dieselbe plötzlich oder allmählich erfolgt — sowie die Dauer der Einwirkung. Bei anhaltender Einwirkung selbst geringer Schädlichkeiten können auch die Parenchymzellen der Metazoen hochgradige Veränderungen zeigen. Diese Veränderungen sind nicht eigentlich durch die primäre Wirkung des schädlichen Agens bedingt, sondern sie kommen zustande durch eine Kombination dieser primären Wirkung mit der, durch diese gesetzten, Änderung der Stoffwechsel- und Ernährungsverhältnisse der Zellen. Das langsame Absterben von Zellen unter der Einwirkung von chemischen und anderen Schädlichkeiten bezeichnen wir als Nekrobiose. Der Ausdruck Nekrobiose ist von Virchow in die Pathologie eingeführt worden. Allerdings unterscheidet Virchow zwischen Nekrose und Nekrobiose nach rein äußerlichen Gesichtspunkten in der Weise, daß er von Nekrobiose spricht, wenn der betroffene Teil in seiner Form allmählich vollständig zerstört wird, von Nekrose dagegen, wenn er in seiner ursprünglichen Gestalt noch im Tode bestehen bleibt. Jedoch, so praktisch dieser äußere Unterschied für die Beurteilung grober Verhältnisse, z. B. ganzer Organe und Gewebe, sein mag, so wenig Bedeutung hat er für die theoretische Auffassung des Vorganges selbst: denn es hängt häufig von ganz nebensächlichen Momenten ab, ob der Endeffekt sich in dieser oder jener Weise gestaltet. Hat z. B. eine Zelle eine feste Membran, so bleibt ihre Form, während der Protoplasmakörper schon längst abgestorben ist, noch lange erhalten; ist ihr Protoplasma aber nackt, so zerfällt die Zelle in der Regel zu einem formlosen Detritus-

häufchen; und doch kann das Wesen des Prozesses, der zum Tode führt, in beiden Fällen der gleiche sein. — Wir sprechen von Nekrobiose dann, wenn der Tod der Zelle nicht plötzlich, sondern allmählich erfolgt, wobei dann gewöhnlich an der Zelle chemische und morphologische Veränderungen auftreten. Nekrobiose kann entweder durch die Einwirkung chemischer Substanzen herbeigeführt werden (Protoplasmagifte, Bakterientoxine) — oder sie kann dadurch entstehen, daß den Zellen die notwendigen Nährstoffe nicht in genügender Menge zugeführt werden (anämische Nekrose der Nierenepithelien) — oder schließlich dadurch, daß die, jeder Zelle innewohnende, Lebensenergie allmählich erlischt (seniler Untergang der Zelle). — Wir beschäftigen uns hier nur mit der, durch chemische Substanzen hervorgerufenen, Nekrose bezw. Nekrobiose der Zellen.

Die morphologischen Veränderungen, die die Protozoen bei dem Absterbeprozeß zeigen, hat namentlich Verworn näher studiert[1]. Nach Verworn haben freibewegliche einzellige Organismen, sowie Einzelzellen, wie Zellteile eine ganz bestimmte Todesstellung. „Alle Elemente*), deren Kontraktilität deutlich zum Ausdruck kommen kann, also vor allem sämtliche nackte Protoplasmamassen, wie Rhizopoden, Protoplasmatropfen aus Gewebszellen u. s. w., ferner kontraktile Fibrillen, Muskelfasern u. s. w. sterben ausnahmslos, in der Kontraktionsphase ab. Amöben oder Leukocyten nehmen, wie bei jeder Kontraktion, mehr oder weniger Kugelgestalt an. Rhizopoden mit langen Pseudopodien ziehen ihre Fortsätze ein und werden klumpig; oder die fadenförmigen Pseudopodien werden varikös und zerfallen selbst zu kleinen Kügelchen. Protoplasmafetzen aus dem Inneren irgendwelcher formbeständiger Zellen, etwa von Pflanzenzellen oder Gewebezellen, oder auch freilebende Zellen, runden sich stets zu kugeligen Tropfen ab. Kontraktile Fibrillen und Muskelfasern gehen in Totenstarre über, d. h. sie kontrahieren sich noch ein letztes Mal, und erst, wenn die Totenstarre vorbei, wenn der Tod vollendet ist, werden sie passiv wieder gestreckt durch die Wirkung elastischer Elemente. Kurz, wir finden, daß alles Protoplasma, dessen Kontraktilität überhaupt zum Ausdruck kommen kann, im Kontraktionszustande abstirbt.“ Eine weitere Erscheinung, die sich bei dem Absterben von, in Wasser lebenden, einzelligen Organismen in charakteristischer Weise entwickelt, ist nach Verworn der körnige Zerfall. „Das Gemeinschaftliche aller Arten des körnigen Zerfalls**) liegt darin, daß am Ende des Prozesses die betroffene Zelle einen, mehr oder weniger lose zusammenhängenden, Haufen von einzelnen Körnchen bildet. Am deutlichsten können wir den körnigen Zerfall bei manchen Infusorien beobachten, wenn ihr Protoplasma besonders wasserreich ist. Bringt man solchen Infusorien eine Wunde bei (indem man sie unter dem Mikroskop in zwei Teile zerschneidet), so ereignet es sich sehr häufig, daß die Teilstücke von der Wundfläche her förmlich zerstieben. Man kann den Tod (?) mit den Augen verfolgen, wie er, einem glimmenden Funken gleich, der an einer Zündschnur dahinläuft und nur ein loses Aschenhäufchen hinter sich zurückläßt, über den ganzen Infusorienkörper kriecht, Teilchen nach Teilchen ergreifend, Wimper nach Wimper in ihrer ungestörten Tätigkeit überraschend und mitten aus dem frischen Leben zum ewigen Stillstand zwingend, bis in einen toten Körnerhaufen verwandelt ist, was eben noch in lebendiger

*) Verworn, Allgemeine Physiologie, I. Aufl., p. 327.
**) Verworn l. c., p. 326.

Bewegung begriffen war. Dasselbe Schicksal erfahren auch Protoplasmamassen, die mehr hyalin sind und wenige oder gar keine Körner enthalten; nur verläuft der Prozeß, der sich dort rapid abspielte, hier bedeutend langsamer, ja er braucht unter Umständen mehrere Tage, während deren die Veränderungen nur äußerst langsam sich entwickeln. Dies kann man z. B. an den nackten, hyalinen Protoplasmatropfen verfolgen, die man bei dem Absterben mancher Rhizopoden beobachtet. Solche hyaline Protoplasmatropfen beginnen nach einiger Zeit ein trüberes Aussehen anzunehmen, indem sich eine feine Granulierung bemerkbar macht, die vorher nicht sichtbar war. Die Granulierung wird immer deutlicher, die einzelnen Körnchen werden immer schärfer konturiert, so daß der vorher hyaline Tropfen bald undurchsichtig wird. Dann fangen die Körnchen an, sich loszulösen, die vorher scharfe Kontur des Tropfens wird rauh und uneben, bis der ganze Tropfen sich schließlich in einen zusammenhängenden Körnerhaufen aufgelöst hat. Nicht selten macht sich vor dem Zerfall zum losen Körnerhaufen erst eine Aufquellung der Protoplasmamasse bemerkbar; die ganze Masse wird dadurch wieder ein wenig aufgehellt, und man sieht dann einzelne helle Flüssigkeitsvakuolen in der Grundsubstanz auftreten, welche die Körnchen von einander drängen und so den ganzen Tropfen auflockern, bis er zerfällt."

Der körnige Zerfall absterbenden Protoplasmas ist tatsächlich eine sehr häufige, aber keineswegs eine durchgehende Erscheinung. Die von Verworn gegebene Schilderung paßt wohl für die meisten Protozoen, dagegen finden bei manchen Algen, z. B. bei der, ein Syncytium darstellenden, Meeresalge Caulerpa bei plötzlicher Nekrose andere Erscheinungen statt. Durchtrennte Israel ein „Blatt" einer solchen Caulerpa, so fand an der Schnittstelle alsbald Gerinnung statt, wodurch die übrige Protoplasmamasse vor dem Herausquellen bezw. vor der Berührung mit dem Meerwasser geschützt wurde [9]).

Bei der Einwirkung verschiedenartiger Zellgifte auf einfach gebaute Protozoen (z. B. Opalina ranarum), sieht man mannigfache Veränderungen an den Zellen (s. Fig. 15). Beim Absterben findet allerdings meistens eine starke Trübung des Zellprotoplasmas statt. In anderen Fällen aber hellt sich das Protoplasma auf, quillt, und die Zelle platzt schließlich. Oft findet auch Vakuolenbildung statt. Eine häufige Form des Absterbens ist die, daß sich das Innere der Zelle deutlich trübt, die peripheren, die Wimperhaare enthaltenden, Protoplasmateile dagegen quellen, und die Kontur unregelmäßig machen. Sehr häufig nehmen die Opalinen beim Absterben Kugelform an, aber durchaus nicht immer; bei manchen Giften tritt vielmehr eine Schrumpfung des Zelleibs, förmliche Faltenbildung, ein. Von großem Einfluß auf die Gestaltung der Zelle bei der Nekrose ist die Reaktion der Giftlösung; alkalische Reaktion wird Quellung, saure Reaktion wird Schrumpfung begünstigen. Systematische Untersuchungen über die morphologischen Veränderungen einzelliger Organismen durch Zellgifte dürften noch mannigfache interessante Resultate ergeben. (Vergl. die, gleich zu besprechenden, Untersuchungen von Nägeli und Israel an Spirogyra, sowie die, am Schluß aufzuführenden, Beobachtungen von Korentschewsky an Vorticella und Paramäcium.)

Mit den Erscheinungen, die beim Absterben pflanzlicher Zellen zu beobachten sind, hat sich Israel eingehend beschäftigt [7—10]). Israel greift zurück auf die außerordentlich interessanten Untersuchungen über Protoplasmagiftwirkuug, die von Nägeli veranstaltet, aber erst nach

seinem Tode durch SCHWENDENER veröffentlicht worden sind[6]). NÄGELI hatte gefunden, daß gewisse Schwermetalle, in minimalsten Mengen in Wasser gelöst, das Absterben von Wasserpflanzen (Spirogyren) herbeiführen. Es genügt, eine Kupfermünze einige Stunden in Leitungswasser liegen zu lassen, um dasselbe für Spirogyren giftig zu machen. NÄGELI hat die Wirkungen dieser minimalen Giftmengen als oligodynamische Wirkungen bezeichnet. ISRAEL hat die Versuche von NÄGELI wieder aufgenommen bezw. weitergeführt. Er betont ganz richtig, daß für das Studium der feineren Vorgänge bei der Nekrobiose, in schwächsten Konzentrationen einwirkende, Gifte weit eher geeignet sind, als die, bisher vorwiegend benutzten, relativ sehr hohen, Konzentrationen von Ätzgiften und Protoplasmagiften.

Die von NÄGELI studierten oligodynamischen Wirkungen erregen unser Interesse nicht nur wegen ihrer Intensität, sondern auch dadurch, daß diese Wirkungen auch in der Qualität sich von denjenigen stärker konzentrierter Lösungen unterscheiden sollen. „Wenn die Spirogyren", schreibt NÄGELI, „durch eine stark giftige $AgNO_3$-Lösung (z. B. 1 : 100000) getötet werden, so nimmt das bewaffnete Auge die nämlichen morphologischen Erscheinungen wahr, wie wenn der Tod durch eine andere giftige Verbindung oder durch Hitze verursacht wird, oder wenn bei Zimmerkultur aus noch unbekannten Ursachen die Zellen absterben. Der ganze Inhalt mit dem Plasmaschlauch zieht sich ein wenig von der Membran zurück; die Bänder, ohne ihre gegenseitige Anordnung zu verlassen, ändern Farbe und Gestalt; die Zellflüssigkeit trübt sich körnig; der ursprünglich zentrale Kern rückt an die Wandung; die Zelle verliert ihren Turgor." NÄGELI bezeichnet diese Vorgänge als die „Erscheinungen des gewöhnlichen Absterbens". Diesen setzt er die „oligodynamischen Erscheinungen" gegenüber. Dieselben bestehen vor allem darin, daß der Plasmaschlauch vorerst noch genau in seiner ursprünglichen Lage bleibt, während die Chlorophyllbänder sich von dem Plasmaschlauch ablösen, sich verkürzen und zusammenballen. Die Zellen sollen hierbei ihren Turgor vorerst noch behalten, während sie bei dem „gewöhnlichen Absterben" den Turgor bald verlieren. Die „oligodynamischen" Erscheinungen treten um so typischer und reiner auf, je mehr die giftigen Lösungen verdünnt werden (weshalb eben NÄGELI diese Wirkungen als „oligodynamisch" bezeichnet, indem er sie den „spezifischen", chemischen, Wirkungen stärkerer Konzentrationen gegenüberstellt). — Da die oligodynamischen Wirkungen der, zu den Versuchen benutzten, $AgNO_3$-Lösung (Ausgangslösung 1 $AgNO_3$, 1 $NH_3$, 3,6 $K_2O$ : 100000 Aq. dest.) auch bei sextillionter und septillionter Verdünnung eintraten (wobei in 1 Liter Wasser nur der trillionste Teil eines Moleküls enthalten war) kam NÄGELI auf den Verdacht, daß das, zur Lösung benutzte, Wasser die Schuld an den Störungen trage. Diese Vermutung wurde durch mannigfache Versuche bestätigt. NÄGELI wies nach, daß die oligodynamischen Wirkungen bedingt waren durch minimale Mengen von Schwermetallen, die in dem Wasser gelöst waren. Aus Glas in Glas destilliertes Wasser erwies sich als ganz ungiftig. Es erhielt sich ungiftig, wenn es in, mit Salzsäure gereinigten, Gläsern aufbewahrt wurde. Gold und Platin, in solches Wasser gebracht, erwiesen sich als unwirksam; dagegen machten Kupfer, Silber, Blei, Zinn, Eisen, Quecksilber, mit Wasser in Berührung gebracht, dasselbe oligodynamisch wirksam. Meist bediente sich NÄGELI der Kupfermünzen, um indifferentes Brunnenwasser wirksam zu machen. Solches Wasser konnte er auf verschiedene

Weise wieder unschädlich machen, indem er gewisse unlösliche Stoffe, wie Kohle, Koks, Torf, Braunstein, Schwefel, Stärke, Cellulose, hineinbrachte. Auch große Mengen von Algen, in oligodynamisches Wasser hineingebracht, wirkten neutralisierend. Kolloide Körper, wie Gummi, Dextrin, Eiweiß, Leim, verringerten die Schädlichkeit oder hoben sie auf, während Krystalloide, wie Zucker, diese Eigenschaft gar nicht oder in viel geringerem Umfange hatten. Interessant war das Verhalten des Glases. Legte NÄGELI in ein Glas mit etwas Wasser einige Kupfermünzen, nahm sie nach einigen Tagen heraus, goß das Wasser fort, spülte das Gefäß gut aus, und beschickte dasselbe Glas darauf mit neutralem Wasser, so beobachtete er an den eingebrachten Spirogyren dennoch oligodynamische Erscheinungen; die Nachwirkung konzentrierte sich auf die Stellen, wo die Münzen das Glas berührt hatten; an diesen Stellen starben die Spirogyren zuerst ab; doch wurde auch, wenn die Kupferstücke, ohne das Glas zu berühren, im Wasser aufgehängt waren, das Glas in seiner ganzen Oberfläche befähigt, indifferentes Wasser wirksam zu machen. — Daß die oligodynamischen Wirkungen tatsächlich durch gelöste Schwermetallmengen verursacht waren, wurde dadurch nachgewiesen, daß in dem, mit Kupfer, Blei, Zink, Eisen behandelten, Wasser durch Eindampfen größerer Mengen (5—10 l) die betreffenden Substanzen chemisch nachweisbar waren. NÄGELI unterscheidet nach seinen Untersuchungen der, durch giftige chemische Agentien hervorgerufenen, Erscheinungen an Spirogyrazellen: 1. die, durch physikalische Wirkungen hervorgerufene, Plasmolyse, wie sie auch durch starke Konzentrationen unschädlicher Stoffe (Zuckerarten, Salze) erzeugt wird; 2. die chemischen Wirkungen (s. oben), wie sie z. B. durch eine $AgNO_3$-Lösung 1:100000 hervorgerufen werden; 3. die oligodynamischen Wirkungen (durch Kupferwasser etc.). — Wenn die oligodynamischen Lösungen noch weiter verdünnt werden, so gelangt man nach NÄGELI an einen Punkt, wo die Loslösung der Spiralbänder vom Plasmaschlauch nicht mehr erfolgt, sondern lediglich eine mehr oder weniger starke Ausscheidung von unlöslichem Plasma stattfindet, das sich vorzugsweise an den Enden der Zellen anhäuft. Letzterer Zustand werde oft an, auf natürlichem Wege abgestorbenen, Spirogyren beobachtet; demgemäß stellt NÄGELI den Satz auf: „daß manche löslichen Stoffe in größerer Menge chemisch-giftiges, in geringerer oligodynamisches und in noch geringerer Menge natürliches Absterben bedingen". NÄGELI hält natürlichen Tod und chemisch-giftige Wirkung für analog, indem natürlicher Tod die langsame Wirkung einer chemischen Vergiftung sei; dagegen unterscheide sich die oligodynamische Wirkung von den beiden anderen nicht nur dem Grade, sondern auch der Natur nach. — Dies letztere mußte höchst merkwürdig erscheinen; es wäre tatsächlich sehr auffallend, wenn ein und dieselbe Noxe, in verschiedenen Konzentrationen einwirkend, nicht graduell, sondern der Natur nach, verschiedene Wirkungen hervorrufen sollte.

ISRAEL hat die Versuche von NÄGELI wiederholt. Er stellte seine Experimente an genau bestimmten Spirogyra-Arten an (die Bestimmung ist oft durchaus nicht leicht; in einem Algenklumpen sind meistens eine ganze Zahl verschiedener Spezies enthalten); er benutzte Spirogyra crassa (ca. 120 $\mu$ breite Faden), Spirogyra majuscula (etwas dünner, 4—6 Chlorophyllbänder), Spirogyra laxa (lange Zellen, mit einem Band, ganz dünn), Spirogyra nitida (?), Spirogyra setifomis (gestreckte Spiralform der Chlorophyllbänder, Gallerthülle). ISRAEL stellt die, durch „oligodynamische Lösungen" von Schwermetallen hervorgerufenen, Ver-

änderungen als „Plasmoschise“ der, durch stärkere Lösungen bedingten, „Plasmolyse“ gegenüber. Bei der Plasmoschise erfolgt nach Israel eine Längs-Spaltung des Protoplasmas in eine innere und eine äußere Schicht. Die äußere Schicht (mit der Plasmahaut) bleibt der Zellmembran angelagert; der innere Teil, die Chlorophyllbänder enthaltend, zieht sich von dem äußeren zurück. Zwischen beiden sind Protoplasmafäden, die noch eine Verbindung herstellen, ausgespannt. Gleichzeitig beschreibt Israel und bildet ab: regelmäßig auftretende Trübung des Kernsaftes, die stets sehr feinkörnig ist; ferner mannigfache Difformierungen der Chlorophyllbänder. Dieselben sind nicht nur wie bei der Plasmolyse disloziert (und zwar in anderer, viel unregelmäßigerer Weise als bei Plasmolyse), sie haben auch ihre zierlich-regelmäßigen Konturen verloren, sind difform geworden, bald verbreitert, bald verschmälert, bald unregelmäßig knotenförmig gestaltet; nicht selten sind sie in einzelne Teilstücke zerfallen. Schließlich ist ausnahmslos das Sistieren der Protoplasmaströmung zu konstatieren, und zwar trat nach Ersetzen des giftigen Wassers durch neutrales niemals wieder Protoplasmaströmung ein (wie beim Rückgängigmachen der Plasmolyse), sondern die plasmoschistisch veränderten Zellen bleiben tot. — Die Trennung der inneren Protoplasmaschicht (mit den Chlorophyllkörpern) von dem Plasmaschlauch erfolgt nach Israel dadurch, daß das absterbende Protoplasma bestrebt ist, die typische Todesstellung, die Kugelform (Verworn), anzunehmen. Wahrscheinlich ist es eine agonale Kontraktion des vergifteten, in seiner Konsistenz noch nicht tiefer alterierten, Protoplasmas (sowohl des Cytoplasmas wie der Chloroplasten), die in der, gelegentlich unter den Augen des Beobachters vor sich gehenden, Plasmoschise zum Ausdruck kommt. Letztere ist wenigstens teilweise wohl die Folge einer, in der schneller gestorbenen, der Zellhaut anhaftenden, Schicht eingetretenen, mäßigen Konsistenzerhöhung, wodurch diese Lage, von der Kontraktion ausgeschlossen, an der Membran zurückbleibt. Daß die Konsistenz der äußeren Protoplasmaschicht erhöht ist, geht aus der Herabsetzung ihrer Verschiebbarkeit hervor: sie erscheint dauernd mit etwas zackiger Rißfläche; außerdem erscheint sie, wie totes Protoplasma überhaupt, stärker gekörnt.

Verdünnt man das „oligodynamisch wirksame“, Plasmoschise verursachende, Kupferwasser noch weiter (um das 30—100-fache), so findet nur noch Zerreißung von Protoplasmafäden (keine Spaltung des Protoplasmas in einen äußeren und inneren Teil) statt. Da der Kern an den Protoplasmafäden aufgehängt ist, findet häufig eine Dislokation desselben statt.

Bei noch stärkerer Verdünnung des Kupferwassers tritt der Tod der Zelle ein, ohne daß eine sichtbare Verlagerung der einzelnen Teile stattfindet. Es tritt nur eine feinkörnige Trübung ein.

An den abgestorbenen Spirogyrazellen tritt nach 12—24 Stunden sekundäre Zusammenziehung des gesamten Zellinhaltes, sogen. kadaveröse Plasmolyse, ein. Dieselbe ist der Plasmolyse durch Salze, Zuckerarten etc. (vgl. Kap. I) nur äußerlich ähnlich, dem Wesen nach dagegen ganz von ihr verschieden. Es findet nicht gleichmäßiges Zusammenziehen auf ein kleineres Volumen, sondern unregelmäßige Schrumpfung statt; der Protoplasmaballen zeigt nicht vermehrte, sondern verminderte Turgeszenz. Die Ursache der Zusammenziehung ist die, bei der Nekrose tierischer Zellen ganz allgemein vorkommende, „Eindichtung und Eindickung“ (Virchow).

Israel unterscheidet an den Spirogyren vier Hauptformen von Vergiftungserscheinungen durch chemische Substanzen:

1. Fixation der Zelle: Das Protoplasma und wahrscheinlich auch die Chromatophoren sind fest koaguliert; auch im Zellsaft finden sich meistenteils Niederschläge (Wirkung starker Gifte in relativ konzentrierten Lösungen).

2. Plasmolyse (s. Kapitel II): Wirkung konzentrierter Lösungen ungiftiger bezw. mäßig starker Lösungen von giftigen Substanzen.

3. Plasmoschise: Spaltung des Protoplasten; Zerreißen der Protoplasmastränge, Zusammenballung der Chromatophoren. Nur partielle Gerinnung; die Konsistenz der Protoplasten wie der Chlorophyllbänder nur wenig erhöht, fast nur auf die Aufhebung der natürlichen Verschieblichkeit beschränkt (oligodynamische Giftlösungen).

4. Paralytische Kadaverstellung; ohne erhebliche Deformation der verschiedenen Bestandteile, mit gleichmäßiger Ausfällung bestimmter Anteile, wie beim natürlichen Tode (noch dünnere Giftlösungen).

Israel betrachtet als das Wesentliche bei der Plasmoschise die Spaltung des Protoplasmas in eine innere und eine äußere Schicht. Der Plasmoschise stellt er die Plasmolyse entgegen, bei der Ablösung des Protoplasten in toto von der Zellmembran erfolgt. Es ist aber sehr fraglich, ob die „Plasmolyse", wie sie durch mäßig konzentrierte Metallsalzlösungen erfolgt, identisch ist mit der De Vriesschen Plasmolyse, die durch konzentrierte Lösungen, nicht in die Zellen eindringender, indifferenter Stoffe zustande kommt (s. Kapitel I). Diese echte Plasmolyse kann rückgängig gemacht werden, wenn man die Zellen in Wasser zurückbringt; dabei stellen sich, falls die Plasmolyse eine nicht zu weit gehende war, alle Lebenserscheinungen (Protoplasmaströmung etc.) in normaler Weise wieder ein. Die „Plasmolyse" durch Metallsalzlösungen kann aber nicht rückgängig gemacht werden; die Protoplasmaströmung bleibt definitiv erloschen. Diese „Plasmolyse" muß also etwas anderes sein, als die echte (De Vriessche) Plasmolyse. Sie dürfte eher eine Protoplasmazusammenziehung unter dem Reiz der Metallsalzlösung darstellen; sie wäre dann in Parallele zu setzen mit der Gefäßverengerung durch Schwermetallsalze („adstringierende Wirkung"). Vielleicht spielt auch Säurewirkung eine Rolle; die Salze der Schwermetalle reagieren ja sämtlich sauer. Ich konnte an Tradescantiazellen, die ich in mäßig verdünnte Salzsäure brachte, typische „Plasmolyse" (neben Rotfärbung des Zellsaftes) beobachten. Diese Plasmolyse ging in reinem Wasser wieder zurück; aber der Protoplast war abgestorben; denn wurden die Zellen nunmehr in 1—2 % NaCl-Lösung gebracht (die sonst typische echte Plasmolyse bewirkt), so zeigten sich keine plasmolytischen Erscheinungen mehr. Israel und Nägeli beobachteten die, von ihnen als typisch beschriebenen, Veränderungen von Spirogyren bei der Einwirkung stark verdünnter Metallsalzlösungen. Für diese dürfte die Israelsche Erklärung einer Spaltung des Protoplasmas in eine äußere und eine innere Schicht wohl Gültigkeit besitzen. Die sauer reagierenden Metallsalze vermögen nicht ohne weiteres in die Zellen einzudringen; es muß zunächst eine Schädigung der Protoplasmahaut statthaben. Diese wird dabei „gegerbt", d. h. sie wird unnachgiebig, und es kann dann tatsächlich unter der Einwirkung der mortalen Kontraktion des inneren Protoplasmas ein Losreißen von der starren äußeren Schicht erfolgen.

Es finden sich aber, abgesehen von der „Spaltung" des Protoplasmas, die, von Israel beschriebenen, Erscheinungen bei einer sehr großen

Anzahl anderer Substanzen: Metalloiden (arsenigsaurem Natrium, Fluornatrium, Hydroxylamin etc.), wie organischen Substanzen (Phenol, Anilin, Phenylhydrazin etc.). Ich finde das Typische der Plasmoschise nicht in der „Spaltung" des Protoplasmas der Länge nach, sondern in der Deformierung sämtlicher Protoplasmateile. Dieselbe ist am auffallendsten an den Chlorophyllbändern, weil diese eben die, am meisten in die Augen springenden, Gebilde sind. Die nachstehenden Abbildungen zeigen besser als alle Beschreibung die, nach meiner Anschauung typische, Plasmoschise. Sie ist, wie ich mich durch zahlreiche Untersuchungen überzeugte, bei einer sehr großen Anzahl von Substanzen zu beobachten.

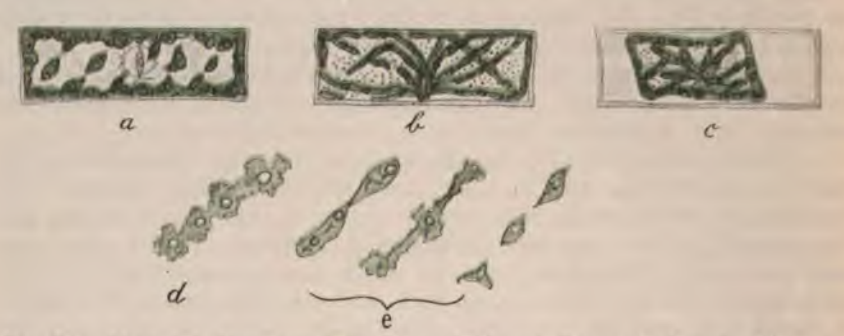



Fig. 16. Abgetötete Spirogyrazellen. *a* u. *b* Plasmoschise, *c* kadaveröse Plasmolyse, *d* normales Chlorophyllband, *e* Chlorophyllbänder bei Plasmoschise.

Wir gehen nunmehr über zu der Betrachtung der nekrobiotischen Veränderungen, die den einzelligen Organismen und den Gewebszellen der Metazoen gemeinsam sind. Ein allgemeines Schema dieser Veränderungen hat erst KLEBS aufgestellt[11]. KLEBS unterscheidet folgende Formen der Nekrose:

1. Plötzliche Abtötung ohne Veränderung von Protoplasma und Kern (Mineralsäuren (?), Metallsalze (?), gewisse Protoplasmagifte).

2. Der Kern bildet den Angriffspunkt:
   a) er wird allmählich aufgelöst: Karyolysis,
   b) er zerfällt in Chromatinbröckel: Karyorhexis.

Die Veränderungen im Zelleib treten hierbei zurück, können aber auch gleichzeitig vorhanden sein (Koagulationsnekrose, parenchymatöse Trübung).

3. Das Protoplasma bildet den Angriffspunkt:
   a) Plasmalysis (nicht zu verwechseln mit der DE VRIESschen Plasmolyse — vergl. Kap. I): Auflösung des Protoplasmas. Solche findet z. B. bei der Auflösung der roten Blutkörperchen durch Blutkörperchengifte, bei der paroxysmalen Hämoglobinurie etc. statt;
   b) Plasmarhexis, primäre vakuoläre Entartung mit Zersprengung des Protoplasmas, wobei die Kerne aus den Zellen austreten können (Veränderungen am Nierenepithel nach Einwirkung von Säuren und irritierenden Substanzen).

Es haben sich dann weiter SCHMAUS und ALBRECHT in mehreren interessanten Artikeln in LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnissen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie" bemüht, eine Systematik der Zellveränderungen bei der Nekrose bezw. Nekrobiose der Zellen durchzuführen[12,13].

Nach diesen Autoren hängt für alle Einwirkungen intensiver Art, die einen raschen bezw. momentanen Zelltod bedingen, die Form der Veränderungen von den speziellen Eigenschaften des einwirkenden Agens ab. Daher werden die direkten Nekrosen formale Unterschiede je nach der Art der Noxe, welche sie erzeugt, aufweisen müssen — sofern eben das einwirkende Agens mit dem Protoplasma eine charakteristische, nachweisbare Reaktion gibt. — Im Gegensatz zu diesen eingreifenden Einwirkungen lassen sich viele Grade und Arten von solchen unterscheiden, die, sei es durch „Änderung des Mediums", sei es durch Lokalisierung des Angriffes auf einzelne Teile der Zelle, eine zunächst weniger tiefgehende, allmähliche Schädigung der Zelle bedingen. Die äußere Noxe verhält sich dann als Auslösungsursache für eine mehr oder weniger lange Reihe von physiopathologischen Reaktionsvorgängen in der Zelle, die eventuell zum allmählichen Absterben führen. In diesen Fällen hängt die Art der Reaktion vielmehr von der Konstitution des lebenden Protoplasmas ab, als bei der plötzlichen Einwirkung. Absterben und Nekrose werden keine für die Noxe spezifische Form zeigen. Sie werden, wie der physiologische Tod, vielmehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede aufweisen. — Es bleibt aber daneben die Möglichkeit, daß die Reaktionen auf Eingriffe verschiedener Art verschiedene Folgen von Erscheinungen zeitigen. Es ist durchaus möglich (und für einzelne Fälle bereits erwiesen), daß für einzelne Arten von Reizen spezifische Angriffspunkte existieren. Bei jeder Untersuchung der, durch pathologische Einwirkungen gesetzten, Zustände der Zellen ist daher zu unterscheiden zwischen der primären Wirkung (der chemisch-physikalischen Wechselwirkung zwischen Noxe und Protoplasma) und den sekundären Veränderungen der Zelle. Die Schwierigkeit liegt nur darin, daß primäre und sekundäre Änderungen oft nicht scharf getrennt werden können, indem z. B. die ersteren noch eine beträchtliche Zeit fortwirken, oder daß auf die degenerativen Vorgänge an gewissen Zellbestandteilen regenerative Prozesse an der Gesamtzelle sich entwickeln.

Die Veränderungen der Zelle bei direkter Abtötung ohne grob chemische oder physikalische Einwirkung schildern Schmaus und Albrecht nach Klemm[14]) folgendermaßen: Bei der direkten Abtötung zeigt sich anscheinend niemals eine Kontraktion, noch auch andere beträchtliche Konfigurationsänderungen (?). Dieselben sind vielmehr als Zeichen eines mehr oder weniger langsamen Absterbens zu betrachten. Die sichtbaren Strukturänderungen im Protoplasma sind (bei Pflanzenzellen — Klemm) dreierlei Art:

1. Ausscheidungen, Fällungen, meist körniger Gebilde, daher stärker granuliertes Aussehen (typische Wirkung von Säuren, Abtötung durch extreme Temperaturen). Die Körnchen können sich zu Ketten, Netzen und dendritischen Gebilden vereinigen (Phenolfällungen); oder die Ausscheidungen können von Anfang an fibrilläres Aussehen tragen (Wirkung von Wasserstoffsuperoxyd).

2. Lösungserscheinungen: Vakuolenbildung (von eben sichtbaren bis zu sehr großen Vakuolen); typisch für basische Stoffe (häufig auch als Folge elektrischer Schläge).

3. Mischung von Gerinnung, Körnung und Bildung weniger und kleiner Vakuolen. Sie findet sich bei heftiger Plasmolyse, bei Wirkung mechanischer Schädlichkeiten, wie auch beim normalen Absterben.

Die Veränderungen am Kern sollen für die Untersuchung im frischen Zustand im wesentlichen die gleichen sein wie jene des Zelleibs.

Grobe Schädigungen durch intensive, plötzliche Einwirkungen bewirken nach KLEMM[14]), DEMOOR[15]), KÜHNE[16]) auch Konfigurationsänderungen. Hierher gehören die „Schreckwirkungen" bei plötzlichem Temperaturwechsel, bei Einwirkung von Elektrizität, von Oxalsäure, Alkalien in höheren Konzentrationen etc. Bei allmählicher Intensitätssteigerung der Schädigung bleiben die Veränderungen aus.

LÖB und HARDESTY[32]) fanden bei Erstickung von Paramäcien in Wasserstoff oder Stickstoff Veränderungen im Zellkörper: Bildung blasenförmiger Ausbuchtungen, welche zerplatzten, wobei Protoplasma aus dem Zelleib hervorgepreßt wurde (in Kohlensäure waren ungekehrt die Kernveränderungen erheblicher als jene des Zelleibs).

Für den „physiologischen Tod" freilebender Zellen existiert als gemeinsame terminale Erscheinung die Gerinnung des Protoplasmas (KÜHNE, KLEMM). KÜHNE sah bei fortgesetzter Reizung von Amöben dieselben schließlich in Dauerkontraktion verfallen; sie werden allmählich zu einer undurchsichtigen, trüben Kugel, die augenscheinlich geronnen ist, da der körnige Klumpen durch Druck auf das Deckglas gesprengt wird. Wir finden also die beiden Erscheinungen, die auch VERWORN als typisch für das Absterben von Zellen bezeichnete: Kontraktion und körnigen Zerfall. Der letztere ist seinerseits wieder der Ausdruck für das allgemeine Gesetz, „daß absterbende Protoplasmamassen das Bestreben haben, sich klumpig zusammenzuballen und Kugelgestalt anzunehmen" (VERWORN).

Die bei tierischen Gewebszellen an dem Kern bei Zellnekrose auftretenden Veränderungen teilen SCHMAUS und ALBRECHT in folgende Kategorien ein:

1. Erscheinungen des Kernschwundes, Karyolysis. Als Kernschwund bezeichnete KLEBS das Unfärbbar- und Unsichtbarwerden der Kerne. Bei der Koagulationsnekrose ist das Verschwinden der Kernstruktur nach WEIGERT auf die Durchströmung des sterbenden Gewebes mit Plasma zurückzuführen. Tatsächlich zeigt sich in unterbundenen Nieren eine augenfällige Beziehung des Kernschwundes, nach Ausdehnung und Schnelligkeit des Eintretens, zur Intensität der Durchströmung; der Kernschwund tritt am stärksten und frühesten bei wiedergelöster Ligatur der Arterie ein; viel langsamer erfolgt er in denjenigen Abschnitten, welche, vollständig aus der Zirkulation ausgeschaltet, nur mehr einer minimalen Durchtränkung mit Plasma unterliegen. Die unfärbbar gebliebenen Kernstrukturen lassen sich eine Zeitlang noch ungefärbt nachweisen. Es ist daher zu unterscheiden zwischen Chromatinschwund = Unfärbbarkeit durch Kernfarbstoffe, und Kernschwund = Übergang der Kernstoffe in den Zelleib[18]). KLEBS nimmt für die mykotischen, mit Kernschwund verbundenen, Nekrosen eine chemische Einwirkung der, von den Bakterien produzierten, Stoffe auf den Zellkern, die zur Auflösung des letzteren führt, an. Nach KRAUS findet Auflösung des Kernes auch ohne Durchströmung (WEIGERT) und ohne chemische Schädigung (KLEBS) statt[19]). KRAUS findet nämlich die Auflösung des Kernes auch in, dem Körper entnommenen, aseptisch in feuchter Kammer aufbewahrten, Organen; er erklärt den Kernschwund für eine, dem Absterben regelmäßig folgende, Erscheinung.

2. Karyorhexis. Der Kernschwund erfolgt durchaus nicht immer durch Unfärbbarwerden und allmählichen, gleichmäßigen Schwund der Kernsubstanz (eigentliche Karyolyse), sondern bildet in der Mehrzahl der Fälle den Abschluß einer Reihe mehr oder minder auffallender Ver-

änderungen, die sich an dem Kerne abspielen. Diese morphologischen Veränderungen, die hauptsächlich das Chromatingerüst des Kernes betreffen, bezeichnet man als Karyorhexis. Die Karyorhexis zeigt eine große Mannigfaltigkeit der Formen. Hauptsächlich handelt es sich um Anhäufungen und Umlagerungen des Chromatins, das sich bald im Inneren: Gerüsthyperchromatose, bald an der Kernwand: Kernwandhyperchromatose, ansammelt, oder auch den ganzen Kern mehr gleichmäßig erfüllt. Es kann aber auch die Kernwand überschreiten, und in Form grober, spärlicher oder zahlreicherer, feinerer Sprossen in den Zelleib übertreten. Diesen Vorgang beschreiben SCHMAUS und ALBRECHT bei der anämischen Nekrose der Nierenepithelien [18]). Ich sah bei der, durch intravenöse Injektion von Diphtherietoxin bewirkten, Nekrose der Leberzellen Zertrümmerung des Kernes und Ausstreuung des Chromatins über den ganzen Zelleib eintreten. Der Kern kann in den ersten Anfängen der Karyorhexis normal groß, ja er kann vergrößert erscheinen (durch sekundäre Schwellung); manche Formen der Kernwandhyperchromatose können den Zuständen beim Beginne der Kernteilung ähneln. Im allgemeinen macht sich aber am Kern eine zunehmende Verkleinerung bemerkbar, die oft von einer diffusen Färbbarkeit des Kernsaftes begleitet ist. (Auf letztere Veränderung sind wahrscheinlich viele der Angaben über verwaschene Färbung nekrotischer Kerne zu beziehen.) Den Ausgang nimmt dieser Prozeß entweder in Kernschwund oder in Kernverdichtung (Pyknose, s. weiter unten). Im ersteren Fall verliert zuerst die Kernwand die Färbbarkeit, wird weiterhin in ihrer Kontinuität unterbrochen und verschwindet schließlich: Kernwanddegeneration; den Abschluß bildet vakuoliger oder körniger oder körnigfädiger Zerfall des Kernes, der so in dem gleichartig veränderten Zelleib untertaucht.

Bei physiologischem Zelltod kommt Kernwandhyperchromatose häufig vor. Der Kern erscheint wie eine Vakuole; er enthält im Inneren eine Kugel achromatischer Substanz, während das Chromatin in kompakten Massen der Kernwand angelagert ist. Physiologische „Chromatolyse“, wie dieser Vorgang von FLEMMING auch bezeichnet wird, ist zu beobachten in Eifollikelzellen, in Hodenzellen, in Drüsenepithelien der Kloake, in Milchdrüsenzellen, in Knochenmarkzellen, in Leukocyten (vergl. auch den Übergang von Erythroblasten in kernlose Erythrocyten*)). Kernwandhyperchromatose findet sich auch in den Epithelien der zeitweilig unterbundenen Niere. Hier finden sich neben ihr auch Aussprossungen der Kernwand (s. oben), teils gröbere, teils feinere, die sich von der Kernoberfläche loslösen und in das Protoplasma übertreten können, in dem sie sich nach einiger Zeit auflösen.

3. Pyknose des Kerns. Mit dem Namen „Pyknose“ bezeichnet man einen Degenerationsvorgang, der sich in erster Linie durch Zusammensintern, Dichterwerden, Verkleinerung des Kernes zu einer kompakten Masse kennzeichnet. Hand in Hand damit geht immer eine abnorm starke Färbbarkeit. Physiologischerweise finden wir typische Pyknose in den älteren Erythroblasten, ferner bei der Verhornung von Epithelien. Im allgemeinen entspricht der pyknotische Zustand (bei roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen, Epithelien, Endothelien) dem Alterszustand der Zellen, während jugendliche Zellen eine deutliche, feingegliederte Kernstruktur aufweisen. Bei pathologischer Kernpyknose zeigt der verkleinerte, gleichmäßig intensiv sich färbende, Kern keinerlei Struktur in seinem

*) s. HEINZ, Über Blutdegeneration und Regeneration. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 29.

Inneren, sondern erscheint völlig homogen. Er ist oft eckig, gelappt und gekerbt, kann auch in mehrere Teilstücke zerfallen. In manchen pyknotischen Kernen treten später einzelne ungleiche oder auch eine ganze Anzahl gleichmäßig verteilter Hohlräume auf, die dem Ganzen das Aussehen eines derbwandigen Wabensystems geben. Der Zellkörper pyknotisch veränderter Zellen erscheint meist verdichtet, homogen oder dicht gekörnt; nicht selten zeigt er die Neigung, sich bei Safraninfärbung in toto mitzufärben; häufig findet sich ein heller Hof um den dunklen Kern. Von Interesse ist das Vorkommen von Pyknose in den, in anderen Zellen (Gewebsphagocyten s. Kap. IV) eingeschlossenen, Kernen bezw. Zellen. In Phagocyten enthaltene Leukocyten-, Lymphocyten- etc. Kerne degenerieren pyknotisch; häufig findet sich um die dunklen Kerne herum ein heller Hof.

4. Von weiteren Veränderungen können Quellung oder Schrumpfung des Kernes die allgemeine Quellung bezw. Schrumpfung der Zelle begleiten. Vakuolisierung des Kernes wurde von STATKEWITCH[20]), Verfettung des Kernes von STEINHAUS[21]) und KOTSOVSKY[22]) beschrieben.

Die feinere Untersuchung der Veränderungen des Zelleibs haben nach SCHMAUS und ALBRECHT (abgesehen von dem Verhalten der ALTMANNschen Granula) wenig zu einer Klassifikation geeignete Befunde geliefert. KLEBS hatte (s. oben) die Kategorien der Plasmalysis = Auflösung des Zelleibs, und Plasmarhexis = Zerfall des gesinterten und von Vakuolen durchsetzten Zelleibs, aufgestellt; doch lassen sich dieselben im Einzelfall oft nicht scheiden, da beide Formen gewöhnlich vereinigt bei der Desorganisation beteiligt sind. SCHMAUS und ALBRECHT erwähnen bei der Nekrobiose der Nierenepithelien durch zeitweilige Unterbrechung des Blutstromes folgende Veränderungen des Zelleibs: homogene, vakuolige, grobkörnigschollige, feinkörnige, körnigfädige Umwandlung, betonen aber, daß diese verschiedenen Formen oft nur künstlich zu trennen sind.

Die ALTMANNschen Granula sind sicher keine Elementarorganismen (vgl. Kap. I S. 3). Sie sind zuweilen gar nicht in Natur vorgebildet und entstehen erst durch Einwirkung des Fällungsmittels auf das Zelleiweiß (Fischer[23])). Es ist gleichwohl nicht zu bezweifeln, daß den ALTMANNschen Granulis in den meisten Fällen ein bestimmtes Verhalten differenter Protoplasmateile zugrunde liegt; und tatsächlich entsprechen — wenigstens in sehr vielen Zellen — den gefärbten Granulis Körnungen im ungefärbten Zustande[24]). KOTSOVSKY[22]) beschreibt folgende Veränderungen langsam absterbender Organzellen (sterile Aufbewahrung steril entnommener Organe bei Zimmertemperatur bezw. bei 37° C): Die Zellen ändern ihre Form, isolieren sich voneinander, manchmal bleiben sie hier und da durch Fortsätze verbunden. Allmählich zerfallen sie völlig. Die fuchsinophilen Körnungen verlieren die Fähigkeit, das Fuchsin festzuhalten, beim Warmblüter (Meerschweinchen, Kaninchen) nach 24 Stunden, beim Kaltblüter nach 48 Stunden. Allmählich lagern sich in Kern, wie Zelleib, wie außerhalb der Zellen, reichliche fettartige Substanzen ab (durch Osmium geschwärzt, durch Äther extrahierbar); die Menge der ätherlöslichen Substanzen nimmt allmählich zu. — Nach DANNEHL[25]) färben sich die ALTMANNschen Granula bei Kaltblütern noch 66 Stunden nach dem Tode der Tiere; doch ist zu dieser Zeit die Anordnung und die Zahl der Granula stark verändert. Bei Warmblütern sind die Granula nach 48 Stunden nicht mehr gut färbbar. — ISRAEL[17]) fand bei der anämischen Nekrose der Nierenepithelien folgende Veränderungen: Die verkleinerten Epithelien hatten schon nach 24 Stunden die

Bürstensäume verloren; die reihenweise Anordnung der Granula war frühzeitig verwischt; sie erschienen gleichmäßig dicht gelagert und verschwanden nur sehr langsam (waren am 6. Tage noch reichlich vorhanden). In einigen frischen Fällen enthielten die Zellen vergrößerte Granula an der Basis, während der innere Teil granulafrei war; gleichzeitig fand sich Vakuolisierung der Zelleiber. — BURMEISTER[26]) beschreibt die Veränderungen bei der, durch chromsaures Ammonium hervorgerufenen, Nephritis. Die Kerne bekommen unregelmäßige Konturen, die sich verwischen und verschwinden; zuletzt verschwindet das Kernkörperchen. An den Zellen zeigt sich zunächst Verlust der stäbchenförmigen Anordnung, Anhäufung der Granula am freien Rande der Zelle, deutliche Vergrößerung einzelner Granula. Nach 20 Stunden zeigt sich das Zentrum der Zelle frei von Granulis; dieselben liegen entweder an der Basis der Zelle oder an ihrem Rande. Zum Teil finden sie sich frei im Lumen der Harnkanälchen, bezw. in den sich bildenden Cylindern eingeschlossen.

PICK[27]) hat multiple Nekrosen in den Leberacinis dadurch erzeugt, daß er verdünnte Säuren oder Alkalien vom Choledochus her injizierte. Er unterscheidet zwei Arten der protoplasmatischen Degeneration: Das Protoplasma sei entweder hell, zerbröckelt, stellenweise aufgelöst, oft undeutlich begrenzt; häufiger seien die Zellen trüb, homogen, von scharfen Konturen. Die Kerne der nekrotischen Leberzellen zeigten entweder schwächere Färbung, Chromatinabnahme, Schwund des Fadenwerkes, Runzelung der, oft nicht mehr gefärbten, Kernmembran — in einem Falle Kernschwund in allen nekrotischen Herden; oder (bei den kleinen trüben Zellen) der Kern zerfiel in verschieden zahlreiche, stark gefärbte, verschieden große Chromatinkörner. Der weitere Zerfall erfolgte für die hellen Zellen durch Zerbröckelung zu feinem Detritus, für die homogenen, trüben Zellen durch Zerfall in mehrere Stücke oder Einschmelzung vom Rande her. Schon nach 1 Stunde war die Trübung, Vakuolisierung etc. am Protoplasma zu erkennen; die Kerndegenerationen traten erst nach 8 Stunden deutlicher auf.

Eine Veränderung an dem Protoplasma von Ganglienzellen, die mit der Pyknose der Zellenkerne Ähnlichkeit besitzt, ist zuerst von FRIEDMANN[28]) bei akuter Myelitis beschrieben worden, und hat die Bezeichnung Sklerose der Ganglienzellen erhalten. An den, im übrigen ziemlich intakt aussehenden, Zellen treten stark glänzende, mit Kernfärbemitteln sich intensiv tingierende, Schollen auf, zunächst an einer Stelle der Peripherie oder im Inneren, wie aus dem Zusammenfließen chromatischer Gerüstteile entstanden. Weiter verkleinert sich die Zelle unter Zunahme der glänzenden Färbung; der Kern kann ziemlich lange erhalten bleiben. PANDI[29]) schildert die, durch chronische Brom- oder Kokainvergiftung erzeugte, Sklerose dahin, daß die chromatischen Fäden dicht aneinander gedrängt liegen, mit rauher Oberfläche, glanzlos, hier und dort mit der tief gefärbten Grundsubstanz verschmolzen. Die Kerne heben sich kaum ab, die Kernkörperchen sind vergrößert, glanzlos, schmutzig gefärbt. Die Zellränder erscheinen hart, brüchig, stellenweise hell. Bei chronischer Nikotinvergiftung findet sich durchwegs Verkleinerung, später Schrumpfung der Nervenzellen; Paraplasma und Kern sind dunkel gefärbt, das Chromatin in grobe Schollen zerteilt, die später mit dem Paraplasma zusammenfließen; weiterhin verblaßt der Zelleib vom Rande her. Der Kern verliert frühzeitig seine Abgrenzung; er schrumpft zumeist stark; selten finden sich große lichte Kerne mit blassen, etwas vergrößerten Kernkörperchen. [VAS[30]) hat übrigens bei

chronischer Alkohol- und Nikotinvergiftung etwas Ähnliches nicht beobachten können (vergl. das Kapitel über Zentralnervensystem)].

Wie im Eingang des I. Kapitels betont wurde, bilden Zellkern und Protoplasma zusammen die physiologische Einheit, und vermag der eine von dem andern getrennt nicht auf die Dauer zu existieren. Andererseits können gewisse Schädigungen vorwiegend auf den einen oder auf den anderen Anteil der Zelle wirken; diese besonderen Schädigungen können manifest werden, ohne daß das Leben der Zelle sofort erlischt; damit ist eine relative Unabhängigkeit der einzelnen Zellteile erwiesen. — Wenn man ein Infusor oder andere Zellen mit lebhafter Eigenbewegung durch einen Schnitt in einen kernhaltigen und in einen kernlosen Bestandteil teilt, so zeigt der letztere oft noch recht lange vitale Erscheinungen (Bewegungen, Stoffwechselvorgänge). Kernlose Amöbenstücke zeigen allerdings nur kurze Zeit (15—20 Min.) noch amöboide Bewegungen, dagegen zeigen kernlose Anteile von Wimperinfusorien noch sehr lange Flimmerbewegung (Hofer, Gruber, Verworn u. a.) Nach Verworn kann man die Holotriche Lacrymaria in einen Kopf-, Hals- und Körperteil durchtrennen (Verworn hat zahlreiche solche Teilungsexperimente mit großer Eleganz durchgeführt); jedes dieser Teilstücke zeigt lange Zeit hindurch durchaus normale Bewegungen (nach anfänglicher starker Beschleunigung). Klebs vermochte Spirogyrazellen in ein kernhaltiges und mehrere kernlose Teilstücke zu zerlegen (durch Plasmolyse mittels 16 % Rohrzuckerlösung); die letzteren bildeten, falls sie Chlorophyll enthielten, Stärke. Nach Engelmann vermögen sogar isolierte Chlorophyllkörner Assimilation auszuführen; er wies dies dadurch nach, daß die, Sauerstoff aufsuchenden, Fäulnisbakterien sich in der Umgebung von Chlorophyllkörnern aufreihten. — Andererseits vermögen kernlose Zellstücke keine Regeneration, kein Wachstum, keine Zellwandbildung auszuführen. Nach den außerordentlich interessanten Untersuchungen von Pfeffer vermögen kernlose Zellstücke von Pflanzenzellen das letztere nur, wenn sie durch Protoplasmafäden durch die Zellwand hindurch mit dem kernhaltigen Zellstück einer Nachbarzelle verbunden sind (solche Protoplasmaverbindungen durch Zellbrücken sind jetzt im Tierreiche wie im Pflanzenreiche ganz allgemein nachgewiesen). Kernlose Protoplasmastücke vermögen ferner nicht, wie normale Zellen, aufgenommene Nahrungspartikel weiter umzuwandeln und zur Assimilation zu bringen[31]).

Nach Demoor[15]) sollen „Protoplasma-vergiftete“ Zellen keine Bewegungsfähigkeit mehr zeigen, während die Kerne noch amöboide Bewegungen ausführen können; bei Tradescantia soll die Kernteilung in normaler Weise ablaufen können. Solche Protoplasmavergiftung sollen Wasserstoff, Kohlensäure, Ammoniak, Chloroform, Kälte, das Vakuum herbeiführen können; sie sollen sämtlich die Lebensfähigkeit des Zelleibs stärker schädigen, als die des Kerns; so sollen die mitotischen Prozesse, soweit sie Umlagerungen der Kernteile betreffen, in der Hauptsache regelrecht ablaufen, während eine Neubildung der Zellmembran wegen der Protoplasmaschädigung unmöglich ist. Demoor zog aus seinen Versuchen den Schluß, daß Kern und Zelleib der Sitz von zwei wesentlich verschiedenen Tätigkeiten seien, daß insbesondere die Oxydationsprozesse, die „Atmung“, im Zelleib lokalisiert seien. Dieser Anschauung ist Löb entgegengetreten[32]). Er meint, daß die scheinbare Unabhängigkeit der Funktionen von Kern und Protoplasma vielmehr auf quantitative

Differenzen in der Reizbarkeit bezw. Widerstandsfähkeit der beiden als auf spezifische Unterschiede zu beziehen sei. LÖB fand, daß Paramäcien bei der Erstickung in Kohlensäure stärkere Veränderungen des Kernes aufweisen; derselbe verlor seine amöboide Gestalt, nahm Kugelform an, seine Granulationen wurden gröber. Bei der Erstickung in Wasserstoff und Stickstoff zeigten dieselben Paramäcien hauptsächlich Veränderungen im Zellkörper: Bildung kolbenförmiger Ausbuchtungen, welche zerplatzten und Protoplasma aus dem Zelleib austreten ließen, während sich der Kern viel weniger stark lädiert zeigte. Auch im Vakuum erhielt sich die Reizbarkeit des Kernes länger als die des Zelleibs. Die Unterschiede in der Erregbarkeit von Protoplasma und Kern sind nur graduelle, bei verschiedenen Noxen wechselnde. An der Atmung nimmt nach LÖB der Kern ebenso wie das Protoplasma teil.

Für das Vorkommen von partiellen Zellschädigungen haben andererseits LÖW[33]) sowie BOKORNY[34]) Beispiele beigebracht. Nach LÖW soll bei Pflanzenzellen in der Regel zuerst der Zellkern und das Chlorophyll unter schädigenden Einflüssen leiden, später erst (oft nur sekundär, infolge innerer Störungen), das Cytoplasma. — Nach KREUSLER soll in den Blättern von Fagus, Prunus, Ricinus die Tätigkeit des Chlorophyllkörpers (die Assimilation) bei 45° aufhören, die Atmung erst bei 50°. Nach KLEBS sind bei Euglena die Chlorophyllträger die empfindlichsten Organe; sie sterben schon bei 42—45° C ab. Nach LEDIN sollen verdünnte Ätherdämpfe sowie Quecksilberdampf zuerst die Chlorophyllfunktion schädigen. — BOKORNY stellte an Spirogyra-, Zygnema- und Mesocarpuskulturen Untersuchungen über die Einwirkung von Calcium und Magnesium auf die Entwickelung der Zellteile an. Die Zellen zeigten bei Ca-Mangel Verzögerung in der Chlorophyllbildung; die Chlorophyllbänder verkleinerten sich stark, ohne jedoch die Fähigkeit zu Stärkebildung einzubüßen. Bei gleichzeitiger Abwesenheit von Mg und Ca erfuhr der Kern eine sehr beträchtliche Volumsverminderung und schien sogar verschwinden zu können, ohne daß die Zelle abstarb (?!). Bei Mg-Mangel nahm der Kern an Größe ab, während sich die Pyrenoide verkleinerten.

Die Untersuchung der Protoplasmagiftwirkung von verdünnten Metallsalzlösungen auf Pflanzenzellen hat LÖW Veranlassung gegeben, eine Theorie des Lebens und Sterbens des Zellprotoplasmas aufzustellen[35]). Diese Theorie ist voll kühner Hypothesen; sie ist deshalb auch bald von den meisten Seiten zurückgewiesen worden. Immerhin ist sie geistvoll konzipiert, und ist die eigentliche Grundidee (von der Labilität des lebenden Eiweißes) eine durchaus richtige. LÖW stellt folgende Spekulationen über die Eiweißbildung in der lebenden Pflanze an: Als erstes Produkt der Assimilationstätigkeit des Chlorophylls soll sich H·COH, Formaldehyd, oder ein Isomeres, bilden*). Durch Anlagerung an Ammoniak (der durch Reduktion von Nitraten und Nitriten entsteht) bilde sich Asparaginaldehyd,

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot CO \cdot NH_2 \\ | \\ CH \cdot NH_2 \cdot CHO. \end{array}$$

Durch Kondensation von letzterem und Eintritt von Schwefel entstehe die Verbindung $C_{72}\,H_{112}\,N_{18}\,SO_{22}$, 12 Aldehydgruppen enthaltend, die das einfachste Eiweißmolekül

*) Es ist durchaus nicht wahrscheinlich, erscheint vielmehr ausgeschlossen, daß der Formaldehyd das erste Assimilationsprodukt der Zelle ist, da Formaldehyd ein außerordentlich intensiv wirkendes Protoplasmagift ist.

darstelle. H·CHO sei — wie für das Eiweiß — so wahrscheinlich auch für die Kohlehydrat- und Fettbildung die Grundlage. Das einfachste Eiweißmolekül enthalte 72 C, i. e. das 4fache an C der Stearinsäure, das 12fache des Traubenzuckers. (Die Ursache hiervon sei, daß der Formaldehyd wie der Asparaginaldehyd sich stets auf das 3- oder 6fache kondensiere). Die Aldehydgruppen im einfachst-möglichen Eiweißmolekül ermöglichen weitere Kondensationen. Tatsächlich vereinigen sich eine ganze Anzahl solcher einfachster Molekel, um das Riesenmolekül des Eiweiß zu bilden. Dabei kommen CHO- und $NH_2$-Gruppen in Nachbarschaft und vermögen durch Kombination und Umlagerung mannigfache Verbindungen zu bilden. (So erkläre sich die Bildung des Guanins und anderer Eiweißderivate). Es sollen sich nun — dies ist der Schwerpunkt der Löwschen Theorie — nur im lebenden Eiweiß Aldehydgruppen finden, im toten Eiweiß seien sie durch Umlagerung verschwunden. Den Beweis hierfür sucht Löw dadurch zu führen, daß verdünnte alkalische Silber- und Goldlösungen, die bekanntlich durch Aldehyde reduziert werden, durch lebende Pflanzenzellen reduziert werden, durch tote nicht reduziert werden. Löw untersuchte alkalische Lösungen von Osmium- Palladium-, Platin-, Quecksilber-, Gold- und Silberoxyd. Lebende Pflanzenzellen werden durch alkalische Osmium- und Palladiumoxydlösungen von 0,1—0,001 % Metallgehalt nicht geschwärzt; durch alkalische Platinoxydlösung werden einige wenige Zellen an den Enden schwach gefärbt; durch alkalisches Quecksilberoxyd (mit Hilfe von Jodkalium gelöst) werden manche (sehr resistente) Zellen durch reduziertes Quecksilber grau gefärbt. Durch alkalische Goldoxydlösung 1:75000 werden lebende Zellen im Dunklen nach 6 Stunden blauviolett gefärbt. Weitaus am geeignetsten aber erwies sich Löw für seine Zwecke alkalische Silberoxydlösung (1 $AgNO_3$ + 1 $NH_3$ + 3,6 $K_2O$ in 100000 Aq. dest.). Diese schwärzt lebendes Eiweiß, und zwar angeblich das gekörnte Protoplasma, nicht den Zellsaft (s. unten), von Algen, Pflanzenhaaren, den Zellen von Wurzelenden, Keimlingen, Samenquerschnitten etc. Nicht gefärbt werden gewisse sehr hinfällige Algen, ferner die, sehr rasch untergehenden, tierischen Zellen. Abgetötetes Protoplasma soll nun die Silberreaktion niemals zeigen; so fehlte sie an Zellen, die mit Blausäure, Phenol, Pikrotoxin etc. behandelt waren. Imprägnation mit Fett oder Lecithin soll die Silberreduktion durch das Protoplasma begünstigen, die zerstörende Wirkung schädigender Einflüsse hemmen. Merkwürdig sei das Verhalten der Zellen, die mit Alkaloiden behandelt seien. Die Alkaloide rufen bekanntlich im Zellsaft von Pflanzenzellen Fällungen, körnige Trübungen, hervor. Manche Alkaloide, wie Strychnin und Chinin, töten dabei das Protoplasma ab. Gleichwohl besitzen diese Zellen noch die Fähigkeit, Silberoxyd zu reduzieren. Koffein bewirkt Bildung großer Körner, Kontraktion des Plasmaschlauches und Absterben der Zellen: die Körner reagieren gleichwohl mit Silberxoydlösung. Löw erklärt die Erscheinung dadurch, daß die Aldehydgruppen vielleicht durch Anlagerung an die Alkaloide vor der Zerstörung geschützt würden. Diese Erklärung ist offenbar gezwungen. Es geben hier Zellen, die nachweislich tot sind, die für das Leben der Zellen angeblich charakteristische Reaktion. Zudem gehören die Körner hier nicht dem Protoplasma an, sondern sind Ausfällungen aus dem Zellsaft. Löw hat seine Behauptung, daß die Silberschwärzung nur an den Körnchen des Protoplasmas auftrete, später einschränken müssen; er gibt zu, daß die Reaktion sehr häufig auch im Zell-

saft (an den, in diesem entstehenden, Körnungen) auftrete. Löw sieht in diesem seinem „aktiven Albumin" nicht mehr einen Bestandteil des lebendigen Protoplasmas, sondern einen, dem Stoffwechsel anheimfallenden, Betriebsstoff. Die Ausscheidungen im Zellsaft nennt Löw Proteosomen; er betrachtet sie als „aktives" Albumin, eben weil sie die Reaktion mit Silberlösung geben (!). Diese Reaktion geben aber, wie bemerkt, die Körnchen auch bei sicher abgetöteten Zellen: sie behalten sie sogar teilweise nach dem Kochen bei. Es kann sich also unmöglich um labiles, lebendes Eiweiß handeln. Die Silberreduktion ist tatsächlich kein spezifisches Indizium für Aldehydgruppen. Gerbsäure, Phloroglucin und andere Stoffe geben die Reaktion ebenfalls; es dürfte sich bei den Proteosomen Löws tatsächlich sehr häufig um Tanninfällungen handeln. (Man kann künstlich in, in Kapillaren oder Zellchen aus Gerbsäureleimmembran eingebrachter, Tanninlösung „Proteosomen"- ähnliche Fällungen erzeugen, die die Reduktion von Silberlösung bewirken).

Es hat sich demnach die Löwsche Theorie in ihren Einzelheiten als nicht stichhaltig erwiesen. Richtig ist dagegen, was Löw (in Übereinstimmung mit Pflüger) besonders betont hat, daß das lebende Eiweiß im Gegensatz zum toten sehr labil, i. e. außerordentlich reaktionsfähig ist. Diese Reaktionsfähigkeit ist an bestimmte chemische Gruppen gebunden; hierbei dürften Aldehydgruppen einerseits, Amingruppen andererseits eine wichtige Rolle spielen. Löw macht die Reaktionsfähigkeit des lebenden Eiweißes zum Ausgangspunkt für die Erklärungen zahlreicher Protoplasmagiftwirkungen. Diamin, Hydroxylamin besitzen nicht die geringste Wirkung auf abgestorbenes Protoplasma oder auf nicht organisiertes, gewöhnliches Eiweiß; dagegen wirken sie bei sehr beträchtlichen Verdünnungen schädigend auf jede lebende Zelle. Es müssen also in dem Eiweiß des lebenden Plasmas Atomgruppierungen vorhanden sein, welche mit dem $NH_2 \cdot NH_2$ oder $NH_2 \cdot OH$ reagieren können; und hierfür kämen vor allem CHO- und CO-Gruppen in Betracht. — Andererseits ist Formaldehyd ein äußerst heftiges Gift für jedes lebende Protoplasma; Aldehyd reagiert energisch mit $NH_2$-Gruppen. Löw stellt nun die Hypothese auf, daß diejenigen Stoffe, welche noch bei großer Verdünnung in Aldehyd- oder in Amidogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebendige sein müssen. — Zu den, selbst bei großer Verdünnung in Aldehydgruppen eingreifenden, Substanzen gehören: Hydroxylamin $NH_2OH$, Diamid $NH_2 \cdot NH_2$, Phenylhydrazin $C_6H_5NH \cdot NH_2$, Phenylhydroxylamin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot OH$, das freie Ammoniak, die Phenole, besonders die Amidophenole, ferner Blausäure, Schwefelwasserstoff, schweflige Säure. — Auf labile Amidogruppen wirken bei großer Verdünnung salpetrige Säure, Formaldehyd und andere labile Aldehyde.

Löw bringt in seinem Buche „Ein System der Giftwirkungen"[36]) eine große Menge Einzeluntersuchungen über die giftige Wirkung der verschiedensten Substanzen. Die Gifte sind nach bestimmten, gleich näher anzugebenden, Gesichtspunkten geordnet, die Einzeluntersuchungen sind nicht nach einer bestimmten Methode an bestimmten Organismen, sondern bunt durcheinander an Amöben, Algen, Schwärmsporen, Spermatozoen, Infusorien, Bakterien, Hefepilzen, Schimmelpilzen, niedrigen (Wasser)-Tieren und Pflanzen etc. etc. vorgenommen. Eine ähnliche Zusammenstellung, die sich übrigens wesentlich auf die Löwsche Darstellung stützt, bringt Davenport im ersten Band seiner „Experimental-Morphologie"[37]).

Löw hat in seinem „System der Giftwirkungen“ die Gesamtheit der Gifte in folgende großen Gruppe eingeteilt:

A. Allgemeine Gifte, die bei mäßiger Konzentration auf alles Lebende tödlich wirken.

B. Spezielle Gifte, welche nur gewissen Klassen von Zellen und Organismen schaden.

Die „Allgemeinen Gifte“ sind nach Löw dadurch charakterisiert, daß sie in erster Linie den chemischen Charakter des aktiven Proteinstoffes verändern. Es braucht dabei nur ein kleiner Teil der Zelle in spezifischer Weise mit dem Gifte zu reagieren. Die Art der Einwirkung ist wenigstens teilweise zu erschließen aus spezifischen Eigenschaften der Giftsubstanzen.

Löw teilt die „Allgemeinen Gifte“ ein in

1. Oxydierende Gifte,
2. katalytische Gifte,
3. durch Salzbildung wirkende Gifte,
4. substituierende Gifte.

Die „Speziellen Gifte“ scheidet er in

1. Toxine,
2. organische Basen,
3. indirekt wirkende Gifte, die die Atmungs-, Herz- etc. Tätigkeit hemmen.

Substituierende Gifte. Löw nennt diejenigen Gifte, bei denen die chemische Wechselwirkung zwischen Gift und Protoplasma derart abläuft, daß Substitutionen von gewissen Gruppen des Eiweißmoleküls stattfinden (s. oben), substituierende Gifte. Über die Wirkung dieser berichten Löw und Davenport folgendes:

Hydroxylamin zu 0,001 Proz. tötet Diatomeen in 24 St.
„ 0,005 „ tötet Infusorien in 36 St. (0,005 % Strychnin ist angeblich unwirksam).
„ 0,01 „ tötet Diatomeen in weniger als 15 St., Planarien und Blutegel in 12—16 St.
„ 0,1 „ lähmt die Muskeln von Rotifera in 10—15 Min., von Nais in 20—30 Min.
„ 0,2 „ tötet Rotifera, Kopepoden, Isopoden in 1 St., betäubt Vorticellen in 2—10 Min.
„ 0,25 „ betäubt Stentor in 10—20 Min.

Benzenylamidoxim und Benzenylacetoxim sind weniger giftig.

Schwefelsaures Hydrazin zu 0,01 Proz. tötet Algen in 1—2 Tagen.
„ 0,02 „ hemmt Bakterienentwickelung.
„ 0,05 „ tötet Wassertiere.

Phenylhydrazin tötet zu 1:15000 innerhalb 18 St. alles tierische und pflanzliche Leben in Wasser; zu 0,05 Proz. hemmt es die Entwickelung von Bakterien und Schimmelpilzen.

Ammoniak ist viel weniger giftig als $NH_2 \cdot NH_2$; Anilin ist weniger giftig als $C_6H_5NH \cdot NH_2$, aber bedeutend giftiger als $NH_3$.

Piperidin soll zu 0,2 Proz. Infusorien und niedere Pilze töten, 0,2 Proz. Pyridin nicht. Die Imidgruppe soll giftiger sein als der tertiär gebundene Stickstoff. Deshalb sollen organische Basen durch Hydrierung an Giftigkeit zunehmen:

Piperidin $C_5H_{11}N$ sei giftiger als Pyridin, $C_5H_5N$
Koniin $C_8H_{17}N$ „ „ „ Kollidin $C_8H_{11}N$
Tetrahydrochinolin $C_9H_{11}N$ „ „ „ Chinolin $C_9H_7N$.

Auf dem Vorhandensein der NH-Gruppe soll es beruhen, daß das Pyrrol ($C_4H_4NH$) giftiger sei als das Pyridin $C_5H_5N$.

Mit der angeblich größeren Giftigkeit des hydrierten Piperidins dem Pyridin gegenüber hat es seine eigene Bewandtnis. Das Piperidin scheint nur einzelnen freilebenden Zellen gegenüber in geringeren Konzentrationen als das Pyridin schädlich zu wirken, bei anderen Organismen, z. B. Bakterien, ist das Verhältnis ein umgekehrtes. Dem Kaltblüter gegenüber ist das Pyridin weitaus giftiger als das Piperidin[40][41]. Chinolin ist sowohl dem Pyridin wie dem Piperidin gegenüber ein weitaus stärkeres Gift. — Daß andererseits in organischen Basen die Giftigkeit häufig an das Vorhandensein freien Wasserstoffs in der NH- bezw. $NH_2$-Gruppe gebunden ist, unterliegt keinem Zweifel. So wird das Anilin, $C_6H_5NH_2$, durch Ersetzung von 1 H in der $NH_2$-Gruppe durch Acetyl aus einem heftigen Blutgift zu einem wirksamen Arzneimittel (Antifebrin). Das Phenylhydrazin, $C_6H_5NH \cdot NH_2$ ist ein außerordentlich heftiges Blut- wie allgemeines Zellgift. Das Monoacetylphenylhydrazin, $C_6H_5NH \cdot NHC_2H_3O$, ist viel weniger giftig als das Phenylhydrazin, das Diacetylphenylhydrazin, $C_6H_5NC_2H_3O \cdot NHC_2H_3O$, weniger als das Monoacetylphenylhydrazin[42]. Xanthin ist wirksamer als das Dimethylxanthin (Theobromin), dieses wirksamer als das Trimethylxanthin (Koffein); die muskelerstarrende und lähmende Wirkung nimmt in dieser Reihenfolge ab.

Phenole reagieren außerordentlich leicht mit Aldehydgruppen. Phenol ist daher ein heftiges Gift, während Benzol fast indifferent ist. Karbolsäure zu 1 Proz. tötet Infusorien fast augenblicklich, Algen in 20—30 Min.

„ 0,5 „ tötet Askariden in 3 St.

„ 0,1 „ tötet Spirogyren in 3 Tagen; es treten dabei Ausscheidungen im Zellsaft auf, die im Wasser wieder verschwinden.

Von den Dihydroxybenzolen ist das Brenzkatechin das giftigste. Es tötet zu 0,1 Proz. Infusorien nach wenigen Minuten, (Pyrogallol tötet noch rascher); Hydrochinon tut das langsamer; durch 0,1 Proz. Resorcin werden die Infusorien erst nach Stunden abgetötet.

Das Phoroglucin ist viel weniger giftig als das Pyrogallol.

Paraamidophenol tötet zu 0,01 Proz. Algen und Infusorien in 3 St.

Gerbsäure tötet zu 1 Proz. Algen — nicht Schimmelpilze.

Blausäure besitzt die Fähigkeit, in Aldehydgruppen einzugreifen. Zu 1:430 tötet Blausäure bald das Protoplasma der Droseratentakeln (Darwin). In 0,1 % Verdünnung sterben Infusorien bald ab; Algen bleiben längere Zeit am Leben. Bei gewisser Verdünnung wirkt Blausäure lähmend auf die Tätigkeit der Bierhefe, ohne das Leben dieser Zellen zu vernichten; nach Entfernung der Blausäure kann die Gärtätigkeit wieder beginnen.

Das Nitroprussidnatrium, $Na_2Fe(CN)_5NO + 2H_2O$, besitzt die giftige Wirkung der Blausäure. Das Cyanquecksilber, $Hg(CN_2)$, vereinigt die Giftwirkung des Quecksilbers mit der des Cyans. Ferrocyankalium, $K_4Fe(CN)_6 + 3H_2O$, ist ein sehr schwaches Gift, weil es sich nur schwierig unter Blausäurebildung zersetzt. Es schädigt, zu 0,01 Proz. Quellwasser zugesetzt, Fadenalgen und Diatomeen nicht, wohl aber zu 0,5 Proz. Eine 0,5 % Lösung soll auf Mais wie auf Buchweizen schädigend wirken.

Freies Cyan, $(CN)_2$, ist nach BUNGE ca. 5 mal schwächer als die Blausäure. Jodcyan, CNJ, ist nach KOBERT 4 mal schwächer. Dies bezieht sich auf die Giftigkeit für Warmblüter. Für einzellige Organismen ist Jodcyan ein sehr heftiges Gift.

Die Nitrile besitzen keine Blausäurewirkung. 0,5 % Acetonitril ist sogar ein guter Nährstoff für Bakterien. — Die Isonitrile sind dagegen sehr heftige Gifte. — In 0,1 % Cyanursäurelösung bleiben niedere Wassertiere am Leben.

Der Schwefelwasserstoff wirkt einerseits reduzierend; indem er in lebenden Zellen den gelösten bezw. molekular gebundenen Sauerstoff an sich reißt, kann er zur Erstickung der Zellen führen. Er kann aber auch in labile Atomgruppen eingreifen, indem er in Aldehydgruppen den Sauerstoff durch Schwefel ersetzt. Schwefelwasserstoff ist ein Gift für alle Organismen. Viele Bakterien erzeugen zwar Schwefelwasserstoff, aber sie ertragen ihn doch nur bis zu einer gewissen Grenze. In einer, auch nur zu $^1/_8$ gesättigten, Lösung von Schwefelwasserstoff gedeihen die gewöhnlichen Fäulnispilze nicht mehr, sondern erst bei stärkerer Verdünnung. Auf Algen und Infusorien wirkt Schwefelwasserstoff ziemlich energisch.

Die schweflige Säure, $SO_3H_2$, wirkt, wiewohl ihr Säurecharakter weit schwächer ausgeprägt ist als der der Schwefelsäure, in stärkerer Verdünnung weit giftiger als diese; sie muß also noch eine weitere schädliche Eigenschaft besitzen. Diese kann in ihrer reduzierenden Wirkung oder in einem direkten Einfluß auf labile Atomgruppen bestehen: die schweflige Säure greift leicht in Aldehydgruppen ein und bildet hierbei sulfosaure Salze. — Die schweflige Säure wirkt nach BUCHHOLZ auf Fäulnisbakterien 16 mal stärker als die Karbolsäure. Nach LINOSSIER töten 1,25 g $SO_2$ im Liter Sproß- und Schimmelpilze binnen 15 Min., bei ca. 0,01 Proz. in 24 St., während Schwefelsäure bei letzterer Verdünnung nicht schadet.

Selenige Säure dürfte der nahe verwandten schwefligen Säure ähnlich wirken. Zu 0,2 Proz. verhindert sie fast ganz die Fäulnis von Fleischbrühe; geringere Mengen erfahren bald eine Reduktion zu Selen. Nach KNOP sind selenige und Selensäure stark giftig für Maispflanzen, Tellursäure aber (bei 0,05 g pro 1 l) unschädlich. 0,1 % $SeO_2$ soll Spirogyren in 3 St. töten, zu 0,01 Proz. soll sie fast unwirksam sein.

Aldehyde. Es kommt auf die Labilität der Aldehydgruppen an, ob sie giftig wirken oder nicht. Im nährenden Traubenzucker z. B. ist eine sehr wenig energische Aldehydgruppe enthalten, im giftigen Formaldehyd eine sehr labile und reaktionsfähige. Aldehyde greifen vor allem in labile Amidogruppen ein (Formaldehyd bildet bekanntlich mit Ammoniak sofort Hexamethylentetramin). Nach LÖW wirkt Formaldehyd zu 1:10000 tödlich auf Spaltpilze und Algen; Asseln, Würmer, Mollusken tötet er zu 0,05 Proz. in 2 St. ab. Typhusbacillen werden angeblich durch Formaldehyd bei 1:20000 getötet, bei 1:40000 in ihrer Entwickelung geschwächt. Spirogyren werden durch 1 % Lösung sehr rasch abgetötet. Phanerogamen sterben bei Begießen mit 0,1 % Formaldehydlösung in 2—6 Tagen ab. — Die Verbindung des Formaldehyds mit dem primären Natriumsulfit, das oxymethylsulfosaure Natrium, $CH_2{<}^{OH}_{SO_3Na}$, wirkt weder gärungs- noch fäulnisfeindlich; ja manche Mikroorganismen vermögen das Salz als Nährstoff zu verwerten, und grüne Pflanzen vermögen daraus Stärke zu bilden (LÖW, BOKORNY).

Acetaldehyd und Benzaldehyd sind starke Gifte auch für anaerobe Bakterienarten. — Paraldehyd tötet zu 0,02 Proz. Algen nach 24 Stunden, macht Leukocyten nach anfänglicher Erregung immobil.

Amidoacetal, $CH_2 \cdot NH_2 \cdot CH<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\end{smallmatrix}$, in neutraler schwefelsaurer Lösung, tötet zu 0,1 Proz. Infusorien und Diatomeen innerhalb 15 Stunden ab, in etwas längerer Zeit auch Fadenalgen. Die Spirogyren zeigen dabei starke Granulationen.

Die salpetrige Säure ist dadurch ausgezeichnet, daß sie noch in großer Verdünnung in Amidogruppen eingreift. (Nach der Ansicht von Löw[35]) findet sich im aktiven Eiweiß sämtlicher Stickstoff in Amidogruppen vor; im passiven zu $^2/_3$ als Imido-, zu $^1/_3$ als Amido-Gruppe; aus Pepton kann man höchstens $^1/_3$ des Stickstoffgehaltes durch salpetrige Säure als Stickstoff entbinden. — Die salpetrige Säure ist nur eine schwache Säure, weshalb sie schon von schwächeren organischen Säuren aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt wird. Sie wirkt daher auf Pflanzenzellen mit saurem Zellsaft besonders rasch schädigend ein. Molisch fand, daß die Wurzeln der Phanerogamen rasch von Nitriten getötet werden; die Wurzeln zeigen bekanntlich saure Reaktion. Salpetrige Säure wirkt in einer Verdünnung von 1:100000 weit giftiger auf Algen als Salpetersäure in der gleichen Verdünnung. Gegen die salpetrige Säure sind auch die Bakterien sehr empfindlich. Übrigens ist nicht nur die freie salpetrige Säure ein energisches Zellgift; auch das neutrale Salz wirkt als allgemeines Protoplasmagift: in 1% (neutraler bezw. schwach alkalischer) Lösung sterben Infusorien, Flimmerzellen, Bakterien, Muskel- und Nervenzellen rasch ab. (S. auch weiter unten.)

Oxydierende Gifte. Sauerstoff ist schädlich nur für gewisse anaerobe Bakterien. — Bei 1—3 mm Hg Partialdruck von O sistieren die Bewegungen von Myxomyceten und die Protoplasmaströmung in Pflanzenzellen (Clark). Demoor sah bei 6—8 mm Hg Druck des O (= ca. $^1/_{100}$ des atmosphärischen Druckes) die Protoplasmaströmung in Tradescantiahaaren in 2—3 Stunden erlöschen. — Reiner Sauerstoff beschleunigt die Bewegung in Pflanzenzellen und Leukocyten (Demoor). Ozon wirkt auf, in Wasser suspendierte, Bakterien rasch tödlich, auf trockene Milzbrandsporen wirkt es gar nicht ein (vergl. Kap. II). Binz und Schulz beobachteten bei Einatmung von Ozon-haltiger Luft Reizerscheinungen an den Atemwegen.

Wasserstoffsuperoxyd tötet, zu 1:10000 zu Wasser zugesetzt, innerhalb 24 Stunden die gewöhnlichen Wassermikroben (Paul Bert). Paneth fand, daß $H_2O_2$ zu 1:10000 sämtliche ciliate Infusorien eines Heuaufgusses binnen 15—30 Min. tötete. Selbst in 1:20000 blieb nur ein Teil der Tiere am Leben. Algen sterben in vollständig neutraler 0,1% $H_2O_2$-Lösung innerhalb 10—12 Stunden ab. Durch 10% Lösung werden sie schon nach einigen Minuten getötet (Bokorny). 10% (i. e. gewichtsprozentige = ca. 30 volumprozentige) Lösung wirkt übrigens nach meinen Erfahrungen stark ätzend, sogar auf die äußere Haut. Wurzeln von Vicia und Trianea sollen einige Zeit in 0,1% $H_2O_2$-Lösung verweilen können; ebenso Tradescantia-Haare (offenbar dringt das $H_2O_2$ nicht bis in das Innere der Zellen).

Salze der Chromsäure, der Permangansäure, der unterchlorigen Säure wirken auf lebende Zellen rasch tötend, indem sie

Sauerstoff auf das Protoplasma übertragen. $Na_2CrO_4$ hemmt von 0,05 Proz. an die Entwickelung von Bakterien, wirkt tödlich auf Algen. $K_2Cr_2O_7$ tötet zu 0,1 Proz. Spirogyren in wenigen Stunden. $KMnO_4$ tötet zu 0,2 Proz. Paramäcien binnen 1 Minute.

Freies Chlor, Brom, Jod wirkt noch in sehr starker Verdünnung tödlich auf alles Lebende; ebenso unterchlorige Salze. Feuchte Luft mit 0,3 Volumprozent Chlor tötet selbst Bakteriensporen in verhältnismäßig kurzer Zeit. Ganz besonders wirksam ist das Chlor in statu nascendi (vergl. Kap. II). Nach Binz soll die Giftwirkung der drei Halogene mit der Zunahme des Atomgewichtes abnehmen; Jod soll schwächer als Brom, dieses schwächer als Chlor wirken. Wenn man aber äquimolekulare Lösungen vergleicht, so zeigt nach Grützner das Jod stets stärker schädigende Wirkungen (auf Muskeln, sensible Nervenendigungen, Flimmerzellen) als das Brom, dieses stärkere als das Chlor (vgl. Kap. I). Auch das Jodnatrium ist für das Protoplasma differenter als das Bromnatrium, dieses differenter als das Chlornatrium (Grützner). — Das chlorsaure Kalium bezw. Natrium ist nicht als Protoplasmagift zu bezeichnen; es hemmt die Bakterienentwickelung erst in Konzentrationen, die sogar über denen des Chlornatrium liegen. Weitaus wirksamer ist das bromsaure Natrium. Das jodsaure Natrium stellt sogar ein starkes Protoplasmagift dar (Dreser[44]), Heinz[45]). Jodsaures Natrium tötet nach Kitasato Anaeroben schon zu 0,1 Proz., Aeroben zu 0,4 Proz. Nach Dreser werden Fische durch $^1/_{10}$ normales jodsaures Natrium in 3 Stunden, durch $^1/_{10}$ normales bromsaures Natrium in 20 Stunden, durch $^1/_{10}$ normales chlorsaures Natrium überhaupt nicht getötet. Ebenso ist das Jodat giftiger für Hefepilze und Infusorien als das Bromat, während das Chlorat sehr wenig giftig ist. Das Wimperinfusor Aurelia aurita wird durch 0,47 % $ClO_3Na$, 0,53 % $BrO_3Na$, aber erst durch 6,3 % $ClO_3Na$ getötet. Nach meinen Versuchen wird die Flimmerbewegung der Flimmerzellen von der Rachenwand des Frosches durch $^1/_{10}$ normale $JO_3Na$-Lösung (2,00 %) bereits binnen 15 Min. stark geschädigt, in 45 Min. definitiv zum Erlöschen gebracht: durch $^1/_{10}$ norm. $BrO_3Na$-Lösung (1,51 %) in 15 Min. verlangsamt, in 45 Min. stark geschädigt, aber nicht vollständig aufgehoben. $^1/_{10}$ norm. $ClO_3Na$-Lösung (1,06 %) ruft innerhalb $^3/_4$ Stunden gar keine Veränderungen hervor; ebensowenig die 4 %; erst 10 % $ClO_3Na$-Lösung ruft nach $^3/_4$ Stunden Schädigung, aber durchaus noch nicht definitives Erlöschen hervor. — Das chlorsaure Kalium (oder Natrium) übt dem übermangansaurem Kalium gegenüber eine weitaus schwächere Oxydationswirkung aus. Viele organische Stoffe werden durch das letztere bei gewöhnlicher Temperatur momentan oxydiert, durch chlorsaures Kalium selbst beim Kochen der wässerigen Lösung nicht. Glukose wird z. B. durch übermangansaures Kali sofort oxydiert, durch chlorsaures Kalium auch dann nicht, wenn man mit Essigsäure ansäuert. Es gehört also noch ein Anstoß dazu, um mittels $ClO_3Na$ Oxydationen zu bewirken. Dieser Anstoß kann nach Löw durch die energischen Schwingungen im lebenden Protoplasma gegeben werden. Man kann diesen Vorgang nachahmen, wenn man zu einer wässerigen Lösung von Glukose und chlorsaurem Kalium etwas Platinmohr zugibt; sofort beginnt eine Übertragung von Sauerstoff auf den Zucker; dieselbe gibt sich dadurch zu erkennen, daß Chlorkalium gebildet wird (durch $AgNO_3$ nachzuweisen), daß die Mischung sauer zu reagieren anfängt, und daß beim Erwärmen Kohlensäure abgegeben wird.

Man kann nach Löw das chlorsaure Kalium als „passiv oxydierend“ bezeichnen gegenüber dem „aktiv oxydierenden“ übermangansauren Kalium. Es soll nur solches Plasma, das genügend starke Schwingungen auf das chlorsaure Kalium überträgt, von dem letzteren vergiftet werden. Vollständige Wachstumshemmung von Milzbrandbacillen in Blutserum findet nach v. Behring erst durch Zusatz von 20 Proz. $ClO_3$ Na statt (s. Kap. II). Nach Manassein sollen Schimmelvegetationen durch Zusatz von 7 Proz. $ClO_3K$ zur Nährlösung nicht geschädigt werden, selbst nicht bei saurer Reaktion. Wenn auch nicht abgetötet, sollen Spaltpilzvegetationen doch durch 2 Proz. $ClO_3K$ in ihrer Entwickelung beeinträchtigt werden; bei schwächeren Konzentrationen findet eine Reduktion des $ClO_3K$ durch die fortlebenden Pilze zu KCl statt (Binz). Nach Kitasato und Weyl sollen Anaeroben in schwach alkalischem Nährboden schon durch 0,5 Proz. $KClO_3$ beeinflußt werden; Aeroben sollen bis zu 3 Proz. ohne Schädigung vertragen. Algen sollen in einer 0,01 % Lösung von $KClO_3$ nach einer Reihe von Tagen absterben. Bei Buchweizenkeimlingen beobachtete Löw, daß sie in Nährlösung mit Zusatz von 0,01 Proz. $KClO_3$ binnen 3 Wochen unter Erbleichen der Blätter zugrunde gingen.

Phosphor und Arsen werden von Löw den oxydierenden Giften zugerechnet. Er folgt darin der Anschauung von Binz und Schulz. Der Phosphor soll dadurch giftig wirken, daß er den Sauerstoff überträgt. Als ein allgemeines Protoplasmagift hat sich der Phosphor aber jedenfalls nicht erwiesen. Exakte Versuche sind hierüber von Hauser angestellt worden[46]. Darnach übt die Gegenwart von gelbem Phosphor weder auf die Vorgänge der Fäulnis, Gärung, Eiweißverdauung, noch auf die, in überlebenden Organen vor sich gehenden, Oxydationen, sondern einzig auf die Hippursäuresynthese in der Niere einen hemmenden Einfluß aus.

Arsensäure ist ein kräftiges Oxydationsmittel, das vom Chemiker vielfach gebraucht wird, (früher wurde zur Darstellung von Anilinfarben Arsensäure als Oxydationsmittel verwendet, wodurch die an sich ungiftigen Anilinfarben, durch Zurückhalten von Arsen, giftig werden konnten). Arsensäure wird, wie Binz und Schulz nachgewiesen haben, im Organismus des Tieres zu arseniger Säure reduziert. Umgekehrt wird die arsenige Säure im Warmblüterorganismus (namentlich in den großen Unterleibsdrüsen) in Arsensäure verwandelt. Die Umwandlung der Arsensäure wie der arsenigen Säure erfolgt innerhalb der Zelle. Es wird dabei O den Eiweißmolekeln entrissen oder auf sie geworfen. Dieses Hin- und Herschwingen von Sauerstoffatomen innerhalb der Zelle soll die eigentliche Ursache der Giftwirkung sein (anfangs Reizung zu gesteigerter Zelltätigkeit, dann Degeneration: trübe Schwellung, Verfettung, der Zellen). Die gleiche Art der Giftwirkung sollen nach Binz und Schulz die Oxyde der gesamten, aus 3- und 5-wertigen Elementen bestehenden, Gruppe: Stickstoff, Phosphor, Arsen, Antimon, Wismut, Vanadin entfalten. Die ganze komplizierte Theorie von Binz und Schulz ist sicherlich nicht notwendig, um die Wirkung des Arseniks auf niedere Organismen zu erklären. Hier wirkt die arsenige Säure wie die Arsensäure als Protoplasmagift, ohne daß so eingreifende Umsetzungen derselben in dem, in Wasser von Zimmertemperatur befindlichen, Einzelorganismen stattfinden. Die arsenige Säure bezw. das arsenigsaure Natrium ist übrigens viel giftiger als die Arsensäure bezw. das arsensaure Natrium. Kaulquappen sterben in 0,1 % Lösung von $K_3AsO_4$ erst nach 2—3 Tagen, in 0,1 % $K_2HAsO_3$-Lösung schon in

einem Tag. Junge Molche können wochenlang in 0,1 % Lösung von $K_3AsO_4$ leben, während sie durch $K_2HAsO_3$ bald getötet werden. In 0,1 % Lösung von $K_3AsO_4$ in Quellwasser leben Infusorien und Insektenlarven munter fort; Wasserschnecken, Wasserasseln, Wasserkäfer sterben in 1—2 Tagen, Würmer später, darin ab. In 0,1 % Lösung von $K_2HAsO_3$ sterben dagegen alle Organismen, auch Infusorien und Insektenlarven, rasch ab (Löw). Nach Nobbe ist $K_2HAsO_3$ für Erbsenkeimlinge sehr giftig. In einer Lösung mit 1 As in 30000 $H_2O$ sterben sie nach 4 Tagen, bei 1:12000 nach 12 Tagen ab. Es werden die Epidermiszellen der Wurzeln zuerst angegriffen; deren Absterben macht die normale Ernährung unmöglich. Auch für Maispflanzen ist nach Knop das $K_2HAsO_3$ stark giftig, während bei Zusatz von 0,05 g $K_3AsO_4$ pro 1 Liter Nährlösung sich der Mais normal, bis zur Samenbildung, entwickelte. Löw beobachtete, daß in 0,1 % Lösung von $K_3AsO_4$ gewisse Algenarten lebend blieben, während dieselben Arten in 0,1 % $K_2HAsO_3$-Lösung in 6 bis 10 Tagen zugrunde gingen. Sie zeigten dabei Granulationsbildung. Der Chlorophyllkörper starb viel früher ab als das Cytoplasma. Schimmelpilze sind, wie gegen andere Gifte, so auch gegen Arsenik viel weniger empfindlich als Infusorien, Algen, Bakterien und andere niedere Organismen (vergl. den „Methodol. Teil"). In verdünnter Lösung von arseniger Säure können Schimmelfäden wachsen, wenn Spuren von organischem Material gleichzeitig vorhanden sind. In 1 % Lösung von arsenigsaurem Kali gehen sie aber bald zugrunde, während sie in 1 % Lösung von arsensaurem Kalium erst nach mehreren Tagen zu leiden beginnen, und zwar auch nur, wenn Zucker zugegen ist, der die Reduktion der $AsO_4H_3$ zu $AsO_3H_3$ ermöglicht.

Katalytische Gifte. Als katalytische Gifte definiert Löw leicht flüchtige Kohlenstoffverbindungen, die weder einen sauren noch einen alkalischen Charakter besitzen, und nicht durch bedeutende chemische Energie ausgezeichnet sind, die aber doch intensive Gifte für alle lebenden Zellen darstellen: Chloroform, Äther, Alkohol, Chloral, Schwefelkohlenstoff etc. etc. Nägeli nahm für diese Art der Giftwirkung an, daß in jenen Giften ein heftiger Bewegungszustand vorhanden sei, welcher die normalen Bewegungszustände im lebenden Plasmakörper störe und dadurch das Absterben herbeiführe. Löw bezeichnet diese Gifte als „katalytische". Es sind dies dieselben Gifte, die H. Meyer als „alkoholartige Narkotika", Overton als „allgemeine Narkotika" bezeichnet. Über ihre Wirkung haben H. Meyer und Overton eine Erklärung gegeben, die „physikalisch-chemische Theorie der Narkose", die jedenfalls eine tatsächlichere Grundlage besitzt, als die, vielmehr ein Bild als eine Erklärung gebende, Nägelische Hypothese. Die Wirkungsart dieser „allgemeinen Narkotika" ist in Kap. I eingehend geschildert worden. Es ist dort auch vielfach über die Protoplasmagiftwirkung dieser Körper auf einzellige Organismen, Tier- und Pflanzenzellen berichtet worden (s. S. 77 ff.).

Alkohol ist zu 1—3 Proz. ohne schädliche Wirkung für Pflanzen- und Tierzellen, wie einzellige Organismen. Die sonst so empfindlichen Infusorien ertragen 1 Proz. Alkohol mehrere Tage. Algen ertragen eine 2 % Lösung durch 24 St., werden aber durch 4 % rasch geschädigt. Schimmelpilze werden erst durch Zusatz von 10 Proz. Alkohol zur Nährlösung stärker geschädigt. Bierhefe gedeiht bekanntlich gut bis zu 15 Proz. Alkoholgehalt des Nährsubstrates. Tsukamoto hat die Wirkung

der verschiedenen Alkohole auf Infusorien, Spirogyren und Kaulquappen untersucht. Nach ihm nimmt die giftige Wirkung mit der Zahl der C-Atome zu. Methylalkohol und Äthylalkohol beginnen erst bei 2 bis 3 Proz., Propylalkohol bei 1 Proz. schädlich zu wirken. Von den Butylalkoholen, $C_4H_9OH$, wirkt der normale am stärksten, der tertiäre am schwächsten. Am intensivsten wirkt Allylalkohol $CH_2 \cdot CH \cdot CH_2OH$, der zu 0,05—0,1 Prom. bereits deutlich schädigt, dann Amylalkohol $C_5H_{11}OH$ (zu 1 Prom.). Chloroform-gesättigtes Wasser regt zunächst (2—5 Min. lang) die Bewegung in Tradescantiahaaren an; dann tritt Vakuolisierung ein; in 15—30 Min. ist die Bewegung erloschen. Bei Ciliaten wird die Bewegung (der Wimpern wie der Vakuole) paralysiert; der Körper schwillt und platzt plötzlich. Bakterien werden durch Chloroformwasser in der Entwickelung gehemmt; man kann organische Substanzen (Gewebsteile etc.) durch Zusatz von Chloroform aseptisch erhalten (SALKOWSKI). In Chloroformdämpfen fault Fleisch nicht. Pathogene Bakterien werden durch Chloroformdämpfe bald getötet (BUCHNER). Myxomyceten und Rhizopoden werden durch Chloroform- (und Äther-) Dunst in wenigen Minuten getötet (KÜHNE), ebenso Algen (LÖW). Schwärmsporen werden durch Chloroform wie durch Äther unempfindlich gegen Licht, dem sie sonst lebhaft zustreben.

Chloralhydrat tötet zu 0,1 Proz. Infusorien, Rotatorien und Diatomeen in 24 St. Fadenalgen und Nematoden sollen länger widerstehen. 0,1 % Sulfonal ist ohne Wirkung.

Jodoform tötet Leukocyten wie auch neugebildete junge Bindegewebszellen ab, bezw. bringt sie allmählich unter Degenerationserscheinungen (Verfettung) zum Absterben (UHLMANN[47]), v. BÜNGNER[48])).

Essigsäureäthylester wird zu 0,1 Proz. von Algen eine Reihe von Tagen ertragen; ebenso Aceton, Methylal, Pinakon. Acetessigsäure wirkt zu 0,1 Proz. schädlich.

Schwefelkohlenstoff ist stark giftig. $CS_2$-gesättigtes Wasser, das nur Spuren von $CS_2$ enthält, tötet rasch Bakterien, Algen und andere Tiere.

Methylsulfid ist nach LÖW zu 0,1 Proz. nicht schädlich für Algen, Infusorien, Diatomeene. Methylmerkaptan tötet zu 0,1 Proz. große Infusorien und Würmer, sowie Diatomeen. Kleinere Infusorien und Flagellaten, sowie Fadenalgen leben nach dieser Zeit noch. Thiophen ist selbst zu 0,01 Proz. intensiv giftig für Algen und Infusorien.

Durch Salzbildung wirkende Gifte. Die Proteinstoffe vermögen sich sowohl mit Basen wie mit Säuren zu verbinden und salzartige Verbindungen zu liefern. Ebenso wird durch Schwermetallsalze das Zelleiweiß in Beschlag genommen. LÖW teilt demnach die „durch Salzbildung wirkenden Gifte“ ein in Säuren, Basen und Metallsalze.

Die lebenden Zellen sind im allgemeinen gegen Säuren außerordentlich empfindlich. Jedoch bestehen hier die größten Unterschiede. Infusorien, Algen und die meisten Bakterienarten werden schon durch sehr geringe Säuremengen abgetötet. Der Grad der Empfindlichkeit variiert bei den Bakterien sehr. Der Cholerabacillus wird durch 0,1 % Salzsäure vernichtet (also durch den normalen Magensaft); etwas resistenter ist der Bacillus prodigiosus; wieder resistenter als dieser der Typhusbacillus. Der Milzbrandbacillus vermag 1 % HCl eine Zeitlang zu ertragen; und die Milzbrandsporen werden erst durch konzentrierte anorganische Säuren getötet. — Schimmelpilze sind gegen Säuren weit

weniger empfindlich; Schimmelpilzkulturen vermögen sich auf $^1/_2$ norm. Schwefelsäure (= 4,9 $^0/_0$) zu entwickeln (!). Merkwürdig ist die Resistenz der, 2—3 $^0/_0$ Schwefelsäure sezernierenden, Drüsenzellen gewisser Meeresschnecken (Dolium, Cassis, Tritonium).

Organische Säuren wirken schwächer als Mineralsäuren, wenn sie nicht eine spezifische Nebenwirkung äußern, wie Oxalsäure oder Ameisensäure (vergl. Kap. I und II). Ein, gegen 4 $^0/_0$ Essigsäure resistentes, Tierchen ist das Essigälchen (Rhabditis aceti); gegen organische Säuren sehr widerstandsfähig ist auch die Bierhefe, wie das Bacterium aceti. Resistent gegen verdünnte organische Säuren sind auch gewisse Plasmateile von Geweben höherer Pflanzen, nämlich die Vakuolenwände, die ja häufig einen sauren Zellsaft einschließen. Dem Protoplasma der Droseratentakeln sind Weinsäure und Citronensäure in einer Verdünnung von 0,23 Proz. nicht schädlich, wohl aber Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure und Benzoesäure bei der gleichen Verdünnung (Darwin). Gegen organische Säuren sind manche Algenarten, wie Spirogyra und Sphäroplea, sehr empfindlich; in 0,1 $^0/_0$ Citronensäure sterben sie schon in 30 Min.; in 0,05 $^0/_0$ Äpfel- oder Weinsäure binnen 24 St.; in 0,01 Proz. dieser Säuren nach einigen Tagen; ja sogar die schwache Asparaginsäure tötet sie nach wenigen Tagen (Löw). Ameisensäure, HCOOH, die ja die Aldehydgruppe HCO enthält, übt vielfach eine besonders schädliche Wirkung aus. Fäulnis von Gelatine wird verhindert durch 0,25 Proz., Gärung von Rohrzucker durch 0,05 Proz., die Entwickelung mancher pathogener Bakterien soll schon durch 0,006 Proz. Ameisensäure verhindert werden.

Ätzalkalien töten schon in großer Verdünnung alles lebende Protoplasma ab. In 0,1 $^0/_0$ NaOH und KOH sterben niedere Wassertiere und Wasserpflanzen in kürzester Frist. Spirogyren werden noch von Kalkwasser getötet, wenn es in gesättigtem Zustand mit destilliertem Wasser auf das Zehnfache verdünnt wird, also höchstens 0,013 Proz. CaO enthält (Löw). In Nährgelatine mit 0,1 Proz. KOH wachsen Typhusbacillen noch, bei 0,14 Proz. aber nicht mehr. Choleraspirillen wachsen noch bei 0,14 Proz. KOH, nicht mehr bei 0,18 Proz. (Kitasato). Nach Liborius genügt ein Gehalt von 0,0074 Proz. Ätzkalk in verdünnter Bouillon, um Typhusbacillen zu töten; bei Cholerabacillen 0,0246 Proz. CaO. Gegenüber den Laugen ist die Wirkung der Alkalikarbonate verhältnismäßig unbedeutend. Bakterien gedeihen in alkalisch reagierendem Nährboden bis zu einem Gehalt von 0,5 Proz. $Na_2CO_3$. Typhusbacillen vertragen 0,8 Proz. $Na_2CO_3$ nicht mehr; Cholerabacillen sterben bei 1 Proz. $K_2CO_3$ (Liborius). Es kann Gewöhnung an allmählich steigenden Alkaligehalt stattfinden. Löw beobachtete in dem, 2,5 Proz. $Na_2CO_3$ enthaltenden, Wasser des Owens Lake in Kalifornien zahlreiche lebende Infusorien, Kopepoden, Fliegenlarven, Schimmelpilze etc.

Dutrochet verglich die Wirkung von Weinsäure und von Kalilauge auf die Protoplasmaströmung von Chara. In 0,05 $^0/_0$ KOH hörte die Strömung nach 35 Min., in 1 $^0/_0$ KOH nach 2—3 Min. auf; in 0,1 $^0/_0$ Weinsäure sistierte sie nach 1 St., in 2 $^0/_0$ Weinsäure nach 10 Min. — Askariden sterben in 0,5 $^0/_0$ Schwefelsäure nach 2 St., in 2 $^0/_0$ Ätznatron nach 20 Min.; in 5,8 $^0/_0$ Natriumkarbonatlösung leben sie 5—6 St. (v. Schröder).

Die Wirkung der Schwermetallsalze auf Bakterien ist in Kap. II ausführlich behandelt worden. Die interessanten Wirkungen stark verdünnter Metallsalzlösungen auf Spirogyren (oligodynamische Wirkungen) sind im vorstehenden geschildert. Quecksilber-, Silber-, Kupfer-

salze schädigen darnach Spirogyren noch in einer Verdünnung von 1:1000000. Die Entwickelung von Milzbrandbacillen in Nährbouillon wird durch einen Sublimatzusatz von 1:100000 aufgehoben. Nach BINZ tötet Sublimat zu 1:50000 Infusorien binnen 20 Min. Schimmelsporen werden in 0,1 % $HgCl_2$ bald getötet. Askariden sterben in 0,1 % $HgCl_2$ nach 1 Stunde.

Silbersalze wirken unter Umständen auf Bakterien noch energischer als Quecksilbersalze. Nach TIZZONI und CATTANI werden Tetanusbacillen durch 0,1 % $AgNO_3$ in 5 Min., durch 0,1 % $HgCl_2$ erst in 4 St. abgetötet.

Von metallischen Doppelcyaniden wirken nach BEHRING die von Silber, Quecksilber und Gold am schädlichsten auf Milzbrandbacillen, dann folgen die von Kupfer, Palladium und Zink, schließlich die von Platin, Iridium, Osmium. Die außerordentlich giftige Wirkung von, nur Spuren von Kupfer enthaltendem, Wasser für Spirogyren ist oben geschildert. Andere pflanzliche Organismen verhalten sich wiederum recht resistent gegen Kupfersalzlösungen. Penicillium erfährt erst durch 0,25 % Kupfersulfat eine erhebliche Störung seines Wachstums. Von Landpflanzen wird Kupfer in ziemlich beträchtlichen Mengen ohne Schaden aufgenommen und ausgeschieden (LEHMANN *)); das Wachstum der Kartoffel soll sogar durch Kupfersalze begünstigt werden (FRANK und KRÜGER **)).

Eisenvitriol gehört zu den schwächeren Metallgiften. Phanerogamen in Nährlösungen gesetzt, die 0,1 Proz. dieses Salzes enthalten, können über eine Woche lang lebend bleiben (BOKORNY).

Zinksalze sind für Phanerogamen etwa dreimal so giftig als Bleisalze (NOBBE). Manche Pflanzen gedeihen allerdings auf zinkspathaltigem Boden und weisen dann in ihrer Asche oft bis 1 Proz. ZnO auf; aber in Nährlösungen, die bis 0,02 Proz. eines Zinksalzes enthalten, gedeihen sie nicht mehr, die Wurzeln sterben bald ab (FREITAG).

Nach RICHET sind Kadmiumsalze für Milchsäurebacillen weit giftiger als Zinksalze. Während 0,05 % Kadmiumsulfat die Gärtätigkeit dieser Bacillen hindert, wirkt 0,1 % Zinksulfat noch nicht schädlich.

Wismutsalze scheinen für Gärungspilze nicht stark giftig zu sein (MASSEN und PAWLOW).

KNOP verglich verschiedene Metallsalze nach ihrer Wirkung auf, in Nährlösung gezogene, Maispflanzen; er fand bei 0,05 g pro 1 Liter giftig: Gold-, Silber-, Kobalt-, Zink-, Kadmium- und Thalliumsalze. Blei- und Wismutsalze wirkten nur verzögernd auf das Gedeihen der Keimlinge; das Wachstum ging im übrigen normal vor sich.

Thalliumoxydulsalze sind nach LÖW für niedere Pflanzen ziemlich starke Gifte; Spirogyren sterben in 0,1 % Thalliumsulfatlösung schon nach 4—6 St., resistentere Algen nach 1—2 Tagen.

Bleisalze wirken auf niedere pflanzliche Organismen weit weniger giftig als Kupfer-, Silber- und Quecksilbersalze.

Giftwirkung der organischen Basen. Man kann sich die Wirkung der organischen Basen nach LÖW so denken, daß die Basen mit den aktiven Proteinstoffen der Zellen Verbindungen eingehen und dadurch eine Störung des Gleichgewichtes im Protoplasmakörper herbeiführen, was besonders an den Nervenzellen verheerende Wirkungen nach

*) Archiv f. Hygiene, Bd. 27. S. 1.
**) Ber. d. Deutschen Botan. Ges., Bd. 12 S. 8.

sich ziehen muß. Jene Verbindungsfähigkeit ist abhängig einerseits von der Konfiguration der Molekel der aktiven Proteinstoffe der Zellen, andererseits von derjenigen der Molekel der einwirkenden organischen Verbindungen. Die Eiweißarten der verschiedenen Zellen besitzen sicher im Bau voneinander abweichende Molekel. Derselbe einwirkende Stoff kann sich den verschiedenen Eiweißarten gegenüber ganz verschieden verhalten; er kann an der einen Zelle Angriffspunkte finden, an der anderen nicht; daraus erklärt sich die spezifische Wirkung der organischen Basen auf ganz bestimmte, insbesondere auf nervöse Elemente.

Manche Alkaloide wirken auf alle belebten Zellen giftig, sind allgemeine Protoplasmagifte (Chinin, Strychnin, Koffein); andere wirken nur auf nervöse, zentrale oder periphere, Apparate (Morphin, Atropin, Muskarin, Kurare).

Strychnin ist für höhere Tiere ein weitaus stärkeres Gift als für niedere; Chinin umgekehrt; Morphin ist für niedere Organismen überhaupt kaum giftig[39, 40]).

Neugeborene Hunde vertragen weit mehr Strychnin als erwachsene (P. Bert). Durch Strychninlösung werden nur ältere Kaulquappen in Krämpfe versetzt (Overton vergl. S. 87). Die Askariden besitzen scheinbar eine sehr große Resistenz gegen Strychnin; dies kommt aber daher, daß sie in der Strychninlösung ihren Mund nicht öffnen, und das Gift den Weg durch die resistente Haut nehmen muß (v. Schröder). Nach Krukenberg ist Strychnin für Schnecken und Wassertiere relativ wenig giftig. In 0,05 % Strychninlösung gehen Infusorien und Rädertiere sehr bald zugrunde. Manche Flagellaten (Euglena, Phacus) sollen darin nach Klebs längere Zeit fortleben. Strychnin verhindert zu 0,05 Proz. die Entwickelung des Froscheies (Morphin und Atropin tun dies nicht). Kaulquappen sterben durch Strychnin, Chinin, Veratrin rasch ab, durch Atropin und Morphin nur langsam (Marcacci). Nach demselben Autor wird die Milchsäuregärung durch Strychnin und Chinin verzögert, durch Atropin und Morphin angeblich begünstigt. Frösche sollen in 0,05 % Morphinlösung monatelang leben können, Atropin und Chinin sollen sie in gleich-starker Lösung rasch töten; noch rascher Strychnin und Veratrin. Strychnin, Chinin und Veratrin schädigen die Keimkraft der Erbse; Morphin tut dies nicht. Auf die Wurzeln erwachsener Pflanzen wirkt Morphin nicht ein, wohl aber tun dies Strychnin und Chinin. — Nach Detmer beeinträchtigt eine 0,2 % Atropinlösung das Wachstum von Erbsenkeimlingen kaum; eine gleich-starke Lösung von salzsaurem Chinin wirkt dagegen tödlich. Strychnin und Nikotin (1:437) töten das Protoplasma der Droseratentakeln; Morphin, Kurare, Kolchicin wirken nicht schädlich ein (Darwin). In einer 1 % Lösung von essigsaurem Strychnin kann Schimmel wachsen. Dagegen keimen Penicilliumsporen nicht in einer Saccharoselösung, der 0,25 Proz. salzsaures Chinin zugesetzt wird (Manassein). In, 1 Proz. Morphin enthaltendem, Nährboden gedeihen Bakterien wie Schimmelpilze gut.

Kokain ist für viele niedere Tiere giftig. Danilewsky beobachtete Lähmung von Cölenteraten, Echinodermen, Würmern durch Kokain. Für chlorophyllhaltige Infusorien (Zygoselmis orbicularis) soll Kokain 20mal giftiger sein als Strychnin (Charpentier). Auch höhere Pflanzen werden durch Kokain geschädigt; 0,3 % Lösung von salzsaurem Kokain verhindert z. B. die Keimung der Kresse.

Nikotin ist ein starkes Gift für alle lebenden Zellen. Bei der Nikotinbase, $C_{10}H_{14}N_{21}$, kommt übrigens noch die stark alkalische, bei dem salz-

sauren Salz, $C_{10}H_{14}N_2 \cdot (HCl)_2$, die stark saure Reaktion in Betracht. Das freie Nikotin wirkt, ebenso wie das freie Koniin, wegen seiner basischen Natur stark mazerierend (vergl. Kap. I, S. 87). Nach GREENWOOD geht die Giftigkeit des Nikotins parallel dem Grade der Ausbildung des Nervensystems. Für Amöben soll Nikotin kein eigentliches Gift sein (?). Eine geringe Empfindlichkeit hat auch Actinosphärium; es wird in 0,1 % Nikotinlösung erst nach einigen Stunden getötet. Auch Actinia ist wenig empfindlich. Dagegen werden Regenwürmer schon von 0,01 % Lösung angegriffen, und von 0,05 % Lösung rasch getötet. Bei Archidoris bewirkt 0,01 % Nikotinlösung Aufhebung der, beim gesunden Tiere zu beobachtenden, Kontraktionen der Antennen auf Reize des Mantelrandes hin. Krebse sind gegen 0,01 % Nikotinlösung sehr empfindlich; bei Sepiola ist die Empfindlichkeit so groß, daß das Tier in 0,01 % Lösung schon nach wenigen Sekunden stirbt. Auf junge Ephyren von Aurelia wirkt eine 0,01 % Lösung weit stärker als auf Hydra. Eine 0,05 % Lösung hebt bei letzterer die Empfindlichkeit für Reize auf; eine 0,5 % Lösung ist tödlich.

Koniin ist für alle Tierarten ein intensives Gift.

Veratrin ist — wie für Warmblüter — auch für Infusorien außerordentlich giftig.

Koffein ist nach LÖW für Algen und Infusorien kaum giftig zu nennen (vergl. dagegen MARTIN[40]). Algen, die wie Spirogyra „gespeichertes aktives Eiweiß" (LÖW) im Zellsaft enthalten, erfahren in Koffeinlösungen eine tropfige Ausscheidung desselben, wobei aber das Leben bestehen bleibt.

Chinin ist der Typus eines Protoplasmagiftes. Nach BINZ zeigen in einer Lösung von 1 : 20000 Paramäcien aus Heuinfus schon nach 5 Min. beginnende Lähmung, später vollkommene Bewegungslosigkeit, und endlich Zerfall in Detritus. Zu 1 : 10000 tötet salzsaures Chinin Paramäcien in 2 Stunden, zu 1 : 1000 in 3—4 Min. Chinin tötet außer Infusorien auch Rhizopoden (Amöba diffluens und Actinophrys Eichhornii). Den Strudelwurm Planaria torva macht Chinin zu 1 : 10000 fast sofort unbeweglich. Gegen Bakterien, Spalt-, Sproß- und Schimmelpilze ist Chinin mäßig wirksam: Traubenzuckergärung wird durch 1 : 500, Buttersäuregärung durch 1 : 360, Milzbrandwachstum durch 1 : 625 gehemmt. Das Leuchten von Leuchtbakterien wird schon durch Zusatz von Chinin 1 : 14000 sofort stark geschwächt und in etwa 30 Minuten gänzlich aufgehoben. Das Chinin hemmt ferner bereits in sehr schwachen Konzentrationen die amöboiden Bewegungen der Leukocyten. Die Sauerstoff-übertragende Wirkung von Blut (Bläuung von Guajaktinktur in Gegenwart von altem Terpentinöl) wird durch Chinin gehemmt. Ebenso wird die synthetische Bildung von Hippursäure bei künstlicher Durchströmung der Niere durch einen geringen Chininzusatz sofort stark verzögert[49, 50]).

Ammoniumbasen sind (als neutrale Salze) für niedere Organismen nicht schädlich. Algen leben wochenlang in 0,2 % Lösung von Tetraäthylammoniumchlorid; Neurin ist für Schimmelpilze sogar ein vorzüglicher Nährstoff.

Chlorammonium ist für Zellen nicht indifferent wie Chlornatrium. In 1/4 % Ammonsulfatlösung sterben Infusorien bald ab, auch wenn sich kein Ammoniumkarbonat bilden kann. Für höher stehende Pflanzen geben bekanntlich Ammoniaksalze keine so günstige Stickstoffquelle ab wie Nitrate, wiewohl letztere erst in Ammoniak übergeführt werden müssen. Die Spirogyren sind gegen neutral reagierende Ammoniaksalze selbst bei 0,1 %

Verdünnung sehr empfindlich. Spalt-, Sproß- und Schimmelpilze dagegen zeigen beträchtliche Resistenz. Immerhin werden sie durch kohlensauren Ammoniak weit empfindlicher geschädigt als durch kohlensaures Natron.

Indirekt wirkende Gifte. In dieser Gruppe stellt Löw eine Anzahl Körper von verschiedener chemischer Zusammensetzung und verschiedener physiologischer Wirkung zusammen. Überhaupt ist das Löwsche „System der Giftwirkungen" durchaus kein solches, daß sich in ihm die Gesamtheit der Gifte zwanglos einreihen ließe. Löw bringt daher in einem Anhang noch eine Anzahl von Giften, die er in keiner seiner Gruppen unterzubringen vermochte.

Kohlenoxyd soll nach manchen Autoren für niedere Tiere und für Pflanzen absolut indifferent sein. Dies ist aber sicher nicht uneingeschränkt richtig. Es ist bekannt, daß Kohlenoxyd-gesättigtes Blut nicht fault; dies kann doch wohl nur darauf beruhen, daß der CO die Entwickelung der Fäulnisbakterien hemmt. Tatsächlich soll nach Frankland Entwickelungshemmung von mehreren Bakterienarten (z. B. Pyocyaneus) stattfinden. CO verlangsamt auch die Keimung; aber selbst bei 79 Proz. CO kommt sie nicht zum Stillstande. Nach Demoor[15]) wird durch CO an den Leukocyten das „Ektosark" von dem „Endosark" abgetrennt, und das erstere dabei in eine Anzahl homogener Fragmente zerteilt; das Endosark wird gleichzeitig vakuolisiert. Der Tod soll in 20—60 Minuten eintreten.

Kohlensäure ist nur in hohen Konzentrationen ein Gift für lebende Zellen. In reiner $CO_2$ werden Chlorophyll-führende Pflanzen im Dunklen allmählich getötet, und zwar tritt der Tod eher ein als in reinem Stickstoff oder Wasserstoff. Bei Lichtzutritt funktionieren aber die Pflanzen in reiner $CO_2$ noch. Sie zersetzen mittels ihres Chlorophylls Kohlensäure und schaffen dadurch Sauerstoff für die Atmung des Zellkerns und des Cytoplasmas. — Von den niederen Pilzen leben die Gärung erregenden, Sproß- und Spaltpilze auch in reiner $CO_2$ fort. Gewisse Bakterien aber werden durch $CO_2$ getötet, während sie in einer H-Atmosphäre lange Zeit am Leben bleiben können (Fränrel). Nach Buchner sind Choleraspirillen sehr empfindlich gegen $CO_2$-reiche Luft. Der Rauschbrandbacillus, wiewohl er exquisit anaerob ist, gedeiht zwar in einer Atmosphäre von Wasserstoff, aber nicht in einer solchen von Kohlensäure.

Wasserstoff. In reinem Wasserstoff stellen Amöben ihre Bewegungen ein und werden kugelig (Kühne). Nach Demoor soll Wasserstoff anfangs die Protoplasmabewegung in Tradescantiahaaren beschleunigen; später, in 15—40 Min., hebt er sie auf. Das Protoplasma erscheint dann granuliert. Nach stundenlanger Bewegungslosigkeit vermag Zufuhr von Sauerstoff die Bewegung wieder anzuregen.

Ammoniak. Stärkere Lösungen verursachen Vakuolisierung und teilweise Gerinnung im Protoplasma von Tradescantiahaaren; die Granula sammeln sich um den Kern, und die Bewegung sistiert. Nach Demoor sollen schwache Lösungen von Ammoniak erst reizen, dann änästhesieren. Ammoniak erzeugt im Zellsaft von Spirogyren „Proteosomen"-Fällung (Löw und Bokorny, s. oben).

Neutrale Sulfite und Hyposulfite sind für niedere Organismen sehr schwache Gifte. Gewöhnliche Wasserbakterien und Monadinen werden durch 1 % Lösung nicht im geringsten geschädigt. Infusorien und Diatomeen sterben allerdings in 1 % Lösung ab, bleiben aber zum Teil in 0.1 % Lösung dauernd am Leben. Spirogyren kränkeln in 1 % Lösung

erst nach mehreren Tagen; das Natriumsulfit erweist sich giftiger als das Hyposulfit. In 0,1 % Lösung von Natriumhyposulfit bleiben Nematoden, Planarien und andere Wassertiere am Leben.

Jodkalium. Jodkalium ist für niedere Organismen durchaus nicht so indifferent wie Chlorkalium. Schimmel-, Sproß- und Spaltpilze vertragen bei neutralen Nährlösungen einen Gehalt derselben an KJ bis zu 1 Proz. (von KCl einen weitaus höheren). Höhere Pflanzen vertragen Jodkalium nicht wegen ihres sauren Zellsaftes. Löw untersuchte die Wirkung kleiner äquivalenter Mengen von NaCl, NaBr, NaJ auf junge Buchweizenpflanzen. In 0,02 % NaCl gelangten die Pflanzen zur Blüte und zur Fruchtbildung, in der entsprechenden NaBr-Lösung nur zur Blüte; in der NaJ-Lösung fand gar keine Stoffzunahme, sondern frühzeitiges Absterben statt.

Natriumnitrit. In 1 % Lösung von $NaNO_2$ sterben Diatomeen und Infusorien sehr rasch ab. Spirogyren sollen in solcher Lösung erst nach 3—4 Tagen leiden; die absterbenden Zellen sollen Granulationen zeigen. In einer 0,1 % Lösung äußert sich eine Giftwirkung auf Infusorien und Diatomeen erst nach einigen Tagen; Spirogyren lassen selbst nach 8 Tagen nichts Krankhaftes erkennen. — Bakterien sollen in alkalischen Nährlösungen 0,02 Proz. $NaNO_2$ und mehr gut vertragen (s. oben S. 220).

Stickstoffwasserstoffsäure. Die neutralen Salze der, von Curtius entdeckten, Stickstoffwasserstoffsäure, $N_3H$, sind ziemlich starke Protoplasmagifte. In 0,05 % Lösung sterben nach 30—40 Minuten: Nematoden, Planarien, Ostrakoden, Kopepoden, Asseln, kleine Insektenlarven, junge Wasserschnecken (Planorbis, Limnaea); nach $2^1/_2$—3 Stunden sterben kleine Wasserkäfer, noch später die Egel. In einer 0,01 % Lösung gehen nach 20—40 Stunden die Krustaceen zu Grunde, nach 4 Tagen Wasserkäfer und Schnecken; Egel und Insektenlarven sind nach 6 Tagen noch lebendig. Infusorien sterben in einer 0,1 % Lösung von $N_3Na$ nach 2—$2^1/_2$ Stunden; in 0,01 % Lösung selbst nach 2 Tagen nicht. Saccharomyces cerevisiae stirbt in 0,05 % Lösung nach 2 Tagen nicht; Schimmelpilze dagegen und Fäulnisbakterien vermögen sich in Nährlösungen, die 0,05 Proz. $N_3Na$ enthalten, nicht zu entwickeln. Algen werden nur langsam angegriffen; in 0,01 % $N_3Na$ sterben Diatomeen, Desmidiaceen, Oscillarien nach 4—5 Tagen, Spirogyren noch weit langsamer (Löw). (Darnach ist das Diamid, $N_2H_4$, wie das Hydroxylamin, $NH_2OH$, weitaus giftiger als das $N_3Na$.) Phanerogamen sind empfindlicher gegen $N_3Na$; Lupinen- und Gerstenkeimlinge sterben in einer 0,02 % Lösung von $N_3Na$ binnen 3—4 Tagen ab.

Salze der Alkalien und alkalischen Erden. Wenn man die, für Phanerogamen unumgänglich notwendigen, Natrium- und Kaliumsalze durch Lithium- oder Rubidiumsalze substituiert, so resultieren keine Hunger-, sondern geradezu Vergiftungserscheinungen (Löw). Das Rubidiumnitrat soll viel giftiger sein als das Chlorrubidium: Das $RbNO_3$ bringe bei Buchweizenpflänzchen abnorme Stärkeanschoppungen, Einrollen der Blätter, Verdickung und Torsion des Stengels hervor; die Pflanzen sterben noch vor der Blütenbildung. Die, unter dem Einfluß von RbCl stehenden, Exemplare bringen zahlreiche Blüten hervor, und zeigen jene Erscheinungen nicht; sie sterben aber bald nach der Blütenbildung ab, nachdem die Chlorophyllkörper erkrankt sind. — Bei niederen Pilzen und den einfacheren Algen wirken weder Lithium- noch Rubidiumsalze schädlich; ja bei Pilzen können letztere, sowie die Cäsiumsalze, mit Vorteil die Rolle der Kalisalze für das Wachstum übernehmen (Nägeli).

Richet versetzte Meerwasser mit steigenden Mengen von Metallchloriden, und fand als Maximalgehalt, der Fischen gestattete, länger als 48 St. zu leben, für Natrium = 24,17 g, für Kalium = 0,1 g, für Ammonium = 0,064 g, für Magnesium = 1,5 g, für Calcium = 2,4 g, für Strontium = 2,2 g, für Baryum = 0,78 g pro 1 Liter. — Chlorbaryum ist nach Löw für niedere Organismen nicht stark giftig; Vorticellen und Paramäcien werden in einer 0,1 % Lösung von Baryumnitrat noch nach mehreren Wochen in lebhafter Bewegung gefunden; ebenso Amöben. Algen lassen sich in einer 0,4 % Baryumnitratlösung züchten (man muß nur vermeiden, daß das Barytsalz den für die Ernährung nötigen Schwefel als unlösliches Sulfat niederschlägt und dadurch den Zellen unzugänglich macht). Spirogyren zeigen selbst in 1 % Lösung von $Ba(NO_3)_2$ nach 2 Tagen keine Schädigung. Knop fand, daß Maispflanzen Baryumsalze ohne Schaden aufnehmen. — Die Magnesiumsalze sind für Schimmel-, Sproß- und Spaltpilze unschädlich. Für chlorophyllführende Pflanzen (höhere wie niedere) werden sie aber schädlich, wenn nicht gleichzeitig Calciumsalze vorhanden sind. Keimlinge von Vicium oder Pisum treiben in einer 0,5 % Lösung von $MgSO_4$ oder $Mg(NO_3)_2$ keine neuen Nebenwurzeln mehr, und Wurzelhaube wie Epidermiszellen sterben nach einigen Tagen ab. (In einer gleich-starken Lösung von $Ca(NO_3)_2$ bleiben die Wurzeln am Leben und treiben Nebenwurzeln). In einer 0,1 % $Mg(NO_3)_2$-Lösung sterben kleinere Spirogyren schon nach 6—12 Stunden, während ebenso starke Lösungen von $Ca(NO_3)_2$, $Ba(NO_3)_2$, $KNO_3$, $NaNO_3$ gut ertragen werden. Es zeigt sich, daß zuerst der Zellkern und der Chlorophyllkörper angegriffen werden. Dies sind aber alles keine unmittelbaren Giftwirkungen des Mg; denn die Gegenwart genügender Mengen von Ca-Salzen genügt, um die Giftwirkung der Magnesiumsalze vollständig aufzuheben. Die giftige Wirkung des Mg erklärt sich wahrscheinlich daraus, daß durch dasselbe ein Austausch von Ca-Atomen, die als Bestandteile des Pflanzennukleins für das Leben wichtig sind, herbeigeführt wird. — Infusorien sollen in 0,2 % Lösung von $MgSO_4$ nach einer Reihe von Tagen absterben, während sie in 0,2 % $CaSO_4$ nicht nur am Leben bleiben, sondern sich noch beträchtlich vermehren.

Fluornatrium (vergl. auch weiter unten) bewirkt nach Löw zu 0,2 Proz. Absterben verschiedener Algen (Oscillaria, Cladophora, Ödogonium, Diatomeen) binnen 24 St.; ebenso von Blättern von Wasserpflanzen (Trapa, Elodea, Vallisneria). In einer 0,5 % Lösung von FlNa ist der Zellkern von Spirogyren bereits nach 1 Stunde verändert; teils verquillt er, teils wird er kontrahiert; bald darauf beginnen Verquellungserscheinungen des Chlorophyllkörpers. — Auf niedere Pilze übt FlNa noch bei großer Verdünnung eine hemmende Wirkung aus. Nach Effront wirkt schon eine 0,01 % FlNa-Lösung der Gärtätigkeit der Milchsäurebacillen entgegen; 0,01 % FlNa wirkt bereits fäulniswidrig (freie FlH wirkt 10—20mal stärker als ClH). — Sproßpilze sind weniger empfindlich. Ein Zusatz von 5,5 mg FlK zu 100 ccm Zuckerlösung soll sogar förderlich auf die Gärung wirken. Diese Wirkung ist bei Anwesenheit von Kalksalzen abgeschwächt, offenbar weil schwer lösliches Fluorcalcium sich bildet. Die giftige Wirkung des FlNa ist nicht etwa in einer Kalkentziehung (oder doch nicht in dieser allein) zu suchen; denn sonst müßten neutrale Oxalate ebenfalls giftig auf Spaltpilze wirken, was nicht der Fall ist.

Oxalate. Über die Wirkung von neutralem Natrium- und Kaliumoxalat auf niedere Organismen hat Löw Versuche angestellt. In 0,5 %

Lösung sterben Asseln, Kopepoden und Rotatorien in 30—50 Minuten ab. Dann folgen Egel und Planarien, hierauf Insektenlarven und Ostrakoden; nach 24 Stunden leben noch Wasserkäfer, Wassermilben und einzelne Nematoden. (In einem Kontrollversuch mit neutralem weinsauren Kali lebten jene Organismen fast alle noch nach 24 Stunden, viele noch nach mehreren Tagen.) In einer 0,1 % Lösung von $(COOK)_2$ starben Asseln, Kopepoden, Rotatorien nach 3—4 Stunden, kleine Planarien nach 3 Tagen; Ostrakoden waren darin noch nach 8 Tagen lebendig. Infusorien, Flagellaten, Diatomeen fand Löw nach 25 Stunden in einer 0,5 % Lösung von neutralem oxalsauren Kali oder Natron tot, dagegen in weinsaurem Natron oder Kali noch lebend. In 0,2 % Lösung lebten nach 24 Stunden noch einige Vorticellen und Euglenen; bei 0,1 Proz. scheint die Giftwirkung fast völlig verschwunden zu sein. Fadenalgen (Zygnema, Mougeotia, Vaucheria, Sphäroplea, Cladophora, Ödogonium) sterben binnen 24 Stunden ab. Bei Spirogyren läßt sich sehr gut beobachten, daß zuerst der Zellkern angegriffen wird. Derselbe quillt in einer 0,5 % Lösung nach einiger Zeit auf und wird zu einem unregelmäßig konturierten Gebilde. Läßt man dagegen eine 2 % Lösung auf die Spirogyren einwirken, so gewahrt man schon nach 5 Minuten, daß die Kerne sich auffallend stark kontrahieren und daß nach 10 Minuten kein einziger Kern mehr intakt geblieben ist. Das Cytoplasma ist allem Anschein nach noch völlig unverletzt, doch erholen sich die Zellen nicht wieder; nach 24 Stunden zeigen sie sich in allen Teilen abgestorben. Die Chlorophyllbänder beginnen in 2 % Oxalatlösung nach 20 Minuten Verquellung zu zeigen. Auch an einem Querschnitt der gewöhnlichen Zwiebel, der in 2 % Oxalatlösung gebracht wurde, beobachtete Löw, daß zuerst eine Veränderung des Zellkernes stattfindet; derselbe zeigte sich in 10—15 Min. um $^1/_5$ seines Durchmessers kontrahiert, wobei eine Trübung eintrat. Auch für höhere Pflanzen sind die Oxalate giftig. Es findet sich zwar in vielen grünen Pflanzen lösliches saures oxalsaures Natrium; dasselbe ist aber meist in Vakuolen mit verhältnismäßig dicker Wand eingeschlossen. — Die freie Oxalsäure ist stark giftig, weit giftiger als andere organische Säuren; es addiert sich hier die spezifische Giftwirkung zu der Säurewirkung. Nach Löw soll noch 0,0001 % Oxalsäure nach 5 Tagen Kontraktion der Zellkerne von Spirogyra bewirken. Die Giftwirkung der Oxalsäure bezw. der Oxalate auf den Zellkern führt Löw darauf zurück, daß durch dieselben das Calcium, das einen normalen Bestandteil des Nukleins darstellt, aus seinem Verband mit den übrigen Bestandteilen des Moleküls herausgerissen wird. — Die Oxalsäure ist aber kein allgemeines Protoplasmagift: niedere Pilze werden durch dieselbe nicht angegriffen. Dies kann ich bestätigen: Bacillus pyocyaneus und Staphylococcus pyogenes aureus wachsen in einer Bouillon mit 5 Proz. Natriumoxalatgehalt. Freie Oxalsäure ist für Sproß- und Spaltpilze nicht schädlicher wie andere Säuren bei gleicher Konzentration (vergl. Kap. II). — Die Versuche mit Oxalsäure zeigen, daß sich ein und derselbe chemische Körper verschiedenen Protoplasmagebilden gegenüber ganz verschieden verhalten kann, daß man daher den Befund an einer Zellart oder einem bestimmten Organismus nicht ohne weiteres verallgemeinern darf.

---

Systematische Untersuchungen über Protoplasmagiftwirkung an einer größeren Zahl einfacher Objekte sind bisher sehr spärlich durch-

geführt worden. Eine solche ist die Untersuchung von BINZ über die Chininwirkung, deren hauptsächliche Ergebnisse wir oben referiert haben[49, 50].

Ausführliche Untersuchungen über die Wirkung gewisser Agentien auf Infusorien (Stylonychia pustulata und Euplotes Charon) hat ferner ROSSBACH angestellt[51]. Er kam zu folgenden Ergebnissen: Die Alkaloide Strychnin, Chinin und Veratrin, sowie das Digitalin und der Wasserstoff rufen eine vollständige Paralyse der kontraktilen Blase hervor, während die Wimpern noch längere Zeit ihre Bewegungen fortsetzen. Konzentrierte Lösungen von Kochsalz oder Zucker haben ein Gerinnen des Protoplasmas der Infusorien zur Folge. Sauerstoffabschluß, Alkohol, Alkalien und Alkaloide bewirken Aufquellen des Protoplasmas. Als Ursache der Wirkung der Alkaloide betrachtet ROSSBACH die geschwächte Oxydationsfähigkeit des Protoplasmas. (?)

TAPPEINER hat bei der systematischen Untersuchung der Wirkungen des Fluornatriums auch die Protoplasmagiftwirkung dieses Körpers geprüft[52, 53]. TAPPEINER brachte den Nerven eines Nervmuskelpräparates vom Frosch in eine Fluornatriumlösung. Sofort traten fibrilläre Muskelzuckungen und Kontraktionen ganzer Muskelgruppen der, von dem Nerven versorgten, Muskeln auf. Bald aber hörten diese Erscheinungen auf und der Nerv zeigte sich nunmehr durch faradische Reizung unerregbar (vergl. auch die Versuche von GRÜTZNER Kap. I p. 96). 2 % Lösungen töteten den Nerven in 1 St., 1 % in 2 St., 0,04 % in 5 St., 0,02 % in 8 St. Ähnlich verhielt sich der quergestreifte Muskel. In Fluornatriumlösung gebracht, zeigte er lebhafte Zuckungen; diese hörten bald auf, der Muskel zog sich noch stärker zusammen und wurde unerregbar. Bei Anwendung dünner Muskeln (Sartorius, Bauchmuskeln) war dies in 2 % Lösungen nach 5 Min., in 1 % nach 12 Min., in 0,02 % in $1\frac{1}{2}$ St. der Fall. — Wie die peripheren motorischen Apparate, wurden auch die sensiblen durch Fluornatrium gelähmt. Ließ TAPPEINER das Bein eines enthirnten Frosches (sogenannten Reflexfrosches) etwa bis zum Fußgelenk in eine 2 % Lösung von Fluornatrium eintauchen, so begann es alsbald zu zittern und zu zucken. Wurde das Präparat nach 1 St. herausgenommen, und mit 0,06 % HCl geprüft (durch die normalerweise lebhafte Flucht- und Abwehrbewegungen hervorgerufen werden), so erhielt er von keiner Hautstelle, die mit dem Fluornatrium in Berührung gewesen war, eine Reaktion; es war also Lähmung der sensiblen Nervenendigungen eingetreten. — Brachte TAPPEINER einige Tropfen einer 2 % Fluornatriumlösung in den Augenbindehautsack, so erfolgte nur vorübergehende Rötung und Sekretion. Wurde aber das Auge dauernd mit 2 % FlNa-Lösung irrigiert, so entwickelte sich Entzündung der ganzen Bindehaut und oberflächliche Trübung der Cornea. Nach 2-stündiger Einwirkung zeigte die stark getrübte Cornea auch einige oberflächliche Epitheldefekte, und die stark injizierte und geschwellte Conjunctiva wies zahlreiche nekrotische Herdchen auf. — Es wurde dann weiter die wachstumshemmende und keimtötende Wirkung von Fluornatrium an Reinkulturen von Bakterien (Choleraspirillen, Buttersäurebacillen, Bacterium coli, Staphylococcus pyogenes aureus) geprüft. Darnach vermögen 2 % Lösungen von Fluornatrium vegetative Formen von Bakterien in 1—6 Tagen zu töten; auf Sporen zeigte sich hingegen keine Wirkung. Die Entwickelungshemmung war eine vollständige bei 0,5 Proz. Fluornatriumgehalt. 0,25 % FlNa unterdrückte das Wachstum von Spirillum cholerae und Staphylococcus pyogenes

aureus, ließ aber eine schwächere Entwickelung von Bacillus butyricus und eine stärkere von Bacterium coli zu. 0,1 % FlNa-Lösung zeigte sich nur noch schwach wirksam. — Auch Hefepilze waren bei Gegenwart von 0,3—1,0 Proz. Fluornatrium nicht fähig, sich zu entwickeln. „Da das Fluornatrium", schließt TAPPEINER, „keine Einwirkung auf Eiweiß zeigt — denn damit versetzte Lösungen von Hühnereiweiß und Serum blieben anscheinend unverändert — ist eine Einwirkung nach Art einer grob-chemisch ätzenden Substanz unwahrscheinlich. Es bleibt daher nur die Annahme einer bloß auf organisiertes Eiweiß (Protoplasma) gerichteten Wirkung." Das Fluornatrium ist nach diesen Untersuchungen TAPPEINERS als der Typus eines Protoplasmagiftes hingestellt worden.

TAPPEINER hat ferner, zum Teil mit GRETHE[54—56]) die Wirkung von verschiedenen Chininderivaten auf Paramäcien und andere niedere Lebewesen untersucht.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Chinin | 1:1000 | tötet Paramäcien | in | 1—3 Min. |
| „ | 1:10000 | „ | „ | „ | 2 St. |
| Cinchonin | 1:1000 | „ | „ | „ | 12–16 Min. |
| Chinolin | 1:1000 | „ | „ | „ | 30 „ |
| Lepidin ($\gamma$Methylchinolin) | 1:1000 | „ | „ | „ | 25 „ |
| pMethoxy- $\gamma$Methylchinolin | 1:1000 | „ | „ | „ | 20 „ |
| Chinaldin ($\alpha$Methylchinolin) und Thallin | 1:1000 | „ | „ | „ | $1^1/_2$—2 St. |

Pyridin, 1:1000, ist so gut wie unwirksam.

$\gamma$Phenylchinolin wirkt ca. 10mal so stark wie Chinin; es tötet zu 1:1000 Paramäcien fast momentan, zu 1:10000 in 3—4 Min.

Noch weit wirksamer ist Phosphin (= Amidophenylakridin) bezw. Methyl- und Äthylphosphin. Diese töten zu 1:20000 Paramäcien in 1 Min., zu 1:500000 in einigen Stunden.

Auf Bakterienentwickelung (ammoniakalische Harngärung, Buttersäuregärung) wirken Phosphine 1:1000 nur abschwächend, nicht vollständig hemmend.

TAPPEINER hat dann weiter mit RAAB[56]) beobachtet, daß einige fluoreszierende Stoffe (Akridin, Phenylakridin, Eosin, Chinin) bei Belichtung eine weitaus stärkere Wirkung auf Infusorien entfalten als im Dunklen. Der Effekt kommt nur bestimmten Strahlen zu, und zwar bei jedem Stoffe anderen Strahlen; bei Eosin z. B. den grünen, bei Akridin den violetten Strahlen, also denjenigen, die die Fluoreszenz der betreffenden Stoffe erregen.

Auf meine Veranlassung hat ZAHN nach den im „Allgemeinen Teil" erörterten Prinzipien und nach den im „Methodologischen Teil" angegebenen Methoden die Wirkungen einiger, als typische Protoplasmagifte anerkannter, Stoffe untersucht, und diesen einige typische Nervengifte gegenübergestellt[39]). ZAHN untersuchte Fluornatrium, Hydroxylamin, Formaldehyd als reine Protoplasmagifte, Morphin und Kurare als reine Nervengifte (und zwar das Morphin als „zentrales", das Kurare als „peripheres" Nervengift), und Strychnin, das neben ausgeprägter Nervenwirkung auch deutliche Protoplasmagiftwirkung besitzt; übrigens äußert auch das Kurare auf einige, sehr wenig resistente, Zellformen direkt schädigende Wirkung.

Wirkung auf Opalina ranarum.
1 % Giftlösungen.

| Verbindung | Nach 5 Min. | Nach 30 Min. |
|---|---|---|
| Fluornatrium | Infusorien unbeweglich. | Unbeweglich; Bildung kleiner Vakuolen; teilweises Platzen. |
| Hydroxylamin | Unbeweglich. | Unbeweglich; geplatzt. |
| Formaldehyd | Unbeweglich; fast alle geplatzt und zertrümmert. | |
| Strychnin | Bewegung verlangsamt. | Unbeweglich; Form erhalten. |
| Kurare | Bewegung verlangsamt. | Unbeweglich; Form erhalten. |
| Morphin | Normal beweglich. | Bewegung fast ganz aufgehoben; Form erhalten. |

Versuche an Staphylococcus pyogenes aureus und an Bacillus pyocyaneus.

| Verbindung | Wachstumshemmung | | Keimtötung | |
|---|---|---|---|---|
| | Staphylococcus | Pyocyaneus | Staphylococcus | Pyocyaneus |
| Fluornatrium | 0,5—0,75 % | 0,5 % | 2 % nach 6 Tagen | 1,5—2 % nach 4 Tagen |
| Hydroxylamin | 0,1 % | 0,1 % | 2 % nach 6 Tagen | 1,25—1,5 % n. 4 Tag. |
| Formaldehyd | 0,05 % | 0,05 % | 0,075 % nach 1 Tag | 0,075—0,1 % n. 1 Tag |

Kurare und Morphin beeinträchtigen selbst in 2 % Lösungen das Wachstum nicht; dagegen zeigt Strychnin für Staphylococcus zu 0,5 — 0,75 Proz., für Pyocyaneus zu 1,25—1,5 Proz. entwickelungshemmende, für Staphylococcus zu 2 Proz. in 6 Tagen tötende Wirkung, während Pyocyaneus nicht abgetötet wird.

Schimmelpilze wuchsen in 1 % Lösung aller 6 untersuchten Gifte. Schimmelpilze gedeihen auch auf 7 % Sublimat, auf 5 % Schwefelsäure, zeigen also ganz ungeheure Resistenz, und sind deshalb zum Studium der Protoplasmagiftwirkung wenig geeignet. In Phenol, Phenylhydrazin gehen übrigens auch Schimmelpilze rasch zu Grunde.

Versuche über Hefegärung.

Keine $CO_2$-Bildung erfolgte bei Fluornatrium bei 0,1—0,25 %
" " " " Hydroxylamin " 2 %
" " " " Formaldehyd " 0,1—0,5 %
" " " " Strychnin " 1,5—2 %
Normale " " " Kurare " 1 %
" " " " Morphin " 1,5 %

Keimung von Senfsamen. Es wurden immer je 10 Senfsamen in die zu untersuchenden Lösungen gebracht, und 2, 4, 7 Tage beobachtet.

| Prozent | Tage | Fluornatrium | Hydroxylamin | Formaldehyd | Strychnin | Kurare | Morphin | Aq. dest. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 % | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 8 | 7 | 9 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 8 | 10 | 10 | 10 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 0,1 % | 2 | 1 | 2 | 0 | 10 | 8 | 10 | 10 |
| | 4 | 1 | 2 | 6 | 10 | 9 | 10 | 10 |
| | 7 | 1 | 2 | 6 | 10 | 9 | 10 | 10 |

### Versuche am isolierten Nerven und Muskel des Frosches.

| | | |
|---|---|---|
| Fluornatrium | 1 % | Nerv nach 1 Std. nicht mehr erregbar, |
| " | 0,1 % | Muskel nach 1 Std. nicht mehr erregbar, |
| Hydroxylamin | 1 % | Nerv nach 25 Min. keinen Tetanus mehr gebend, |
| " | 1 % | Muskel nach 25 Min. unerregbar, |
| Formaldehyd | 1 % | Nerv nach 40 Min. unerregbar, |
| " | 1 % | Muskel nach 5 Min. unerregbar, |
| " | 0,1 % | Muskel nach 5 Min. unerregbar, |
| Kurare | 1 % | Nerv nach 20 Min. unerregbar, |
| " | 1 % | Muskel nach 30 Min. unerregbar, |
| Strychnin | 1 % | Nerv nach 4 Std. noch erregbar, |
| " | 1 % | Muskel nach 1 Std. noch Zuckung gebend, |
| Morphin | 1 % | Nerv nach 100 Min. unerregbar, |
| " | 1 % | Muskel nach 100 Min. unerregbar. |

Eine eingehende Untersuchung einer großen Reihe chemischer Substanzen auf Infusorien (hauptsächlich Paramäcium caudatum und Vorticella microstoma) hat KORENTSCHEWSKY durchgeführt[58]).

Die nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die tödlichen Gaben der verschiedenen Stoffe. Als tödliche Gabe ist diejenige bezeichnet, die die Bewegungen der Infusorien sofort dauernd vernichtet.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hydrargyrum bichloratum | 1 : 50 000 | Coffeinum purum | 1 : 90 |
| Acidum hydrochloricum | 1 : 2 300 | " natriosalicylicum | 1 : 40 |
| " salicylicum | 1 : 1 300 | " natriobenzoicum | 1 : 30 |
| " benzoicum | 1 : 1 200 | Theobrominum natriosalicylicum | 1 : 41 |
| Natrium causticum | 1 : 1 000 | Strychninum nitricum | 1 : 1700 |
| " chloratum | 1 : 20 | Veratrinum muriaticum | 1 : 1300 |
| " salicylicum | 1 : 35 | Physostygminum salicylicum | 1 : 180 |
| " benzoicum | 1 : 28 | Strophantinum purum | 1 : 100 |
| " bromatum | 1 : 13 | Morphinum muriaticum | 1 : 40 |
| " jodatum | 1 : 13 | Cocainum muriaticum | 1 : 40 |
| Kalium chloratum | 1 : 20 | Atropinum sulfuricum | 1 : 20 |
| " bromatum | 1 : 13 | Antipyrnium | 1 : 15 |
| " jodatum | 1 : 13 | Neutralrot | 1 : 350 |
| Ammonium bromatum | 1 : 13 | | |

Alkalien in stärkeren Konzentrationen bewirken momentanes Zerschmelzen des ganzen Zelleibs; in starken Verdünnungen (1:5000—7000) bewirken sie Quellung und Klärung des Protoplasmas.

Säuren bewirken in stärkeren Konzentrationen Gerinnung des Protoplasmas; in starker Verdünnung (1:1500—2000) Kontraktion des Körpers und Verkleinerung der Vakuolen. Durch 1:2300—2800 wird das Protoplasma gequollen und durchsichtig; dann bilden sich zahlreiche Vakuolen, schließlich findet Gerinnung statt.

Acidum salicylicum bewirkt zu 1:1500 die Bildung zahlreicher kleiner Vakuolen, Klärung, Aufquellung und Schlaffheit des Protoplasmas.

Acidum benzoicum bewirkt die Bildung wenig zahlreicher, größerer Vakuolen; macht das Protoplasma nicht schlaff, sondern eher rigid.

Natrium salicylicum, 1:100—150, macht die Infusorien schlaff, gequollen und durchscheinend. Die pulsierenden Vakuolen vergrößern sich manchmal um das 4fache.

Natrium benzoicum, 1:100—150, wirkt viel weniger schädlich als das salicylsaure Natrium, verursacht viel später Aufquellung des Protoplasmas, bewirkt keine Vergrößerung der pulsierenden Vakuolen.

Coffeinum purum macht bei Vorticella die Kontraktionen des Stieles sehr energisch, dabei langsamer; die Periode des Loswickelns wird um das 4—5fache verlängert. Die pulsierende Vakuole wird enorm vergrößert. — Bei Paramäcien wird anfangs die Energie aller Be-

wegungen stark vermehrt. Es findet (bei 1:400—1000) geringe Quellung des Protoplasmas statt. Vor allem aber vergrößern sich (bei 1:400) die Vakuolen immer mehr; die 2 Vakuolen vereinigen sich zu einer Riesenvakuole, die von dem Protoplasma in dünner Schicht umgeben wird; dabei bewegt sich das so entstandene „Kugelinfusor“ noch ziemlich lange Zeit recht lebhaft.

Coffeinum natriosalicylicum, 1:150—200, bewirkt sehr bedeutende Vergrößerung der pulsierenden Vakuolen, Quellung und Schlaffheit des Protoplasmas, bedeutende Energieabnahme und Kraftverminderung aller Bewegungen.

Coffeinum natriobenzoicum, 1:150—200, bewirkt zunächst starke Erregung. Die schädigende Wirkung (Quellung und Schlaffheit des Protoplasmas) ist geringer und setzt später ein als bei dem Coffeinum natriosalicylicum. Die Vergrößerung der Vakuolen ist keine so bedeutende.

Theobrominum natriosalicylicum bewirkt enorme Vergrößerung der Vakuolen, die sich noch lange Zeit langsam kontrahieren, geringe Quellung und Schlaffheit des Protoplasmas.

Natrium chloratum, 1:20—200, bewirkt Umgestaltung des Protoplasmas in eine durchsichtige, glasartige Masse, dabei eine starke Verkleinerung aller Dimensionen. Schließlich gehen die Paramäcien unter Gerinnung und Trübung des Protoplasmas zugrunde.

Kalium chloratum, 1:50—200, bewirkt ähnliche anatomische Veränderungen wie NaCl. Im Anfang erzeugt es aber eine anhaltende Erregung, bei manchen Infusorien geradezu „Krämpfe“.

Kalium jodatum bewirkt in stärkeren Konzentrationen (1:20—50) Schrumpfung wie NaCl und KCl, in schwächeren (1:50—100) Krämpfe wie das KCl.

Natrium jodatum bewirkt keine Krämpfe. Dagegen führt es, selbst in stark verdünnten Lösungen (1:140—180), nach einiger Zeit zu Abschwächung aller Funktionen, später zu Aufquellung und Trübung des Protoplasmas.

Kalium bromatum, Natrium bromatum, Ammonium bromatum wirken ähnlich wie die entsprechenden Jodsalze. Das Kaliumsalz erzeugt wiederum Erregung und Krämpfe.

Veratrinum muriaticum. Die Stiele der Vorticellen kontrahieren sich in 1:1500—2000 sehr energisch; die Periode des Loswickelns dauert 4—7 mal länger. In 1:1000—1500 wickelt sich der Stiel von Vorticella zu einer dichten Spirale auf. Die Paramäcien zeigen (in Lösungen von 1:2000—2800) außerordentlich heftige Bewegungen. Sie spreizen ihre Trichocysten auf das 4—5fache ihrer normalen Länge, und können sogar Nahrungsvakuolen und andere Protoplasmaeinschlüsse auswerfen. Später werden die Infusorien gelähmt; die Vakuolen vergrößern sich stark; das Protoplasma gerinnt.

Physostygminum salicylicum bewirkt bei Vorticella energische, tetanusartige Kontraktionen des Stiels, die Periode des Erschlaffens ist 2—4 mal länger; aber schon nach 5 Minuten lassen sich durch keinen Reiz mehr Kontraktionen des Stieles hervorrufen. Die Paramäcien zeigen Krämpfe, wie auf Kalisalze; später sterben sie unter Aufquellung und Hellerwerden des Protoplasmas, zum Teil unter Vakuolenbildung im schlaff gewordenen Zellkörper, ab.

Strophantin bewirkt zu 1:150 sehr rasche und energische Kontraktionen der sich etwas verkleinernden Vakuolen. Wie beim Herz-

muskel, soll die Systole der Vakuolen energischer, die Diastole länger werden.

Strychninum nitricum erregt bei Vorticella auffallend die Erregbarkeit für mechanische Reize. Bei Paramäcien werden durch Lösungen von 1:3500—5000 alle Bewegungen energischer. Später tritt Lähmung, Schlaffheit und Aufquellen des Protoplasmas und Vergrößerung der Vakuolen ein.

Atropinum sulfuricum, 1:350—450, bewirkt geringe Erregung, später Lähmung mit Erschlaffung, Aufquellung und Vakuolisierung des Protoplasmas.

Cocainum muriaticum. In konzentrierteren Lösungen (1:60—150) gehen die Infusorien unter starker Trübung des Protoplasmas zugrunde. Bei 1:160—220 werden alle Bewegungen allmählich langsamer, das Protoplasma quillt, wird vakuolisiert. Später findet unter „Vakuolendegeneration" Quellung und Trübung des Protoplasmas statt.

Morphinum muriaticum lähmt allmählich die Bewegungen der Infusorien; das Protoplasma wird trüb und zeigt eine Menge kleiner Vakuolen.

Antipyrin bewirkt Quellung, Vakuolisierung und Trübung des Protoplasmas; die Infusorien gehen unter Verlust der normalen Form zugrunde.

Sublimat wirkt in Lösungen von 1:50000 rasch giftig; das Protoplasma wird schlaff, quillt; die Vakuolen werden vergrößert.

Neutralrot ist ziemlich giftig. In Lösungen von 1:800—1000 quillt das Protoplasma und läßt durchsichtige Bläschen austreten; die Paramäcien gehen unter energischen kreiselartigen Bewegungen zugrunde.

---

## Literatur.


1) Verworn, Allgemeine Physiologie, III. Auflage. Jena 1901.
2) Engelmann, Die Protoplasmabewegung. In Hermanns „Handbuch der Physiologie", Bd. I.
3) Bottazzi, La Cellula. In „Physiologische Chemie" (übersetzt von Boruttau), Bd. II. Leipzig und Wien 1902.
4) Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie, Berlin 1874.
5) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893.
6) Nägeli, Über die oligodynamischen Erscheinungen an lebenden Zellen. Neue Denkschriften d. allg. schweizer. Ges. f. d. ges. Naturwiss., Bd. 33.
7) Israel, Über den Tod der Gewebe. Berl. klin. Woch. 1894, No. 31.
8) Israel, Über den Tod der Zelle. Berl. klin. Woch. 1897, No. 8, 9.
9) Israel, Biologische Studien mit Rücksicht auf die Pathologie I, II. Virchows Archiv, Bd. 141.
10) Israel, Biologische Studien mit Rücksicht auf die Pathologie III. Virchows Archiv, Bd. 147.
11) Klebs, Allgemeine Pathologie, Bd. 2. Jena 1889.
12) Schmaus und Albrecht, Nekrose und Nekrobiose. In Lubarsch-Ostertag „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie", I. Jahrg., Bd. II. Wiesbaden 1895.
13) Schmaus und Albrecht, Pathologie der Zelle. Ebenda, III. Jahrg., Bd. I. Wiesbaden 1897.
14) Klemm, Desorganisationserscheinungen der Zelle. Jahrb. f. wiss. Botanik, Bd. 28.
15) Demoor, Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule. Arch. de Biol. 1893, T. 2.

16) KÜHNE, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität. Leipzig 1864.
17) ISRAEL, Die anämische Nekrose der Nierenepithelien. VIRCHOWS Archiv, Bd. 123.
18) SCHMAUS und ALBRECHT, Über Karyorhexis. VIRCHOWS Arch., Bd. 138, Suppl.
19) KRAUS, Über die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 22.
20) STATKEWITSCH, Über Veränderungen des Muskel- und Drüsengewebes sowie der Herzganglien beim Hungern. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 33.
21) STEINHAUS, Die Morphologie der Milchabsonderung. DUBOIS' Archiv 1892.
22) KOTSOVSKY, Etude sur les modifications des cellules dans leur mort lente. Arch. de scienc. biolog. St. Pétersbourg 1896, Bd. 4.
23) FISCHER, Neue Beiträge zur Kritik der Fixierungsmethoden. Anatom. Anzeiger 1895, Bd. 10, S. 769.
24) FLEMMING, Referat über Zelle. In „Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte" 1896, Bd. 5.
25) DANNEHL, Über die kadaverösen Veränderungen der ALTMANNschen Granula. VIRCHOWS Archiv, Bd. 128.
26) BURMEISTER, Beiträge zur Histogenese der akuten Nierenentzündungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 137.
27) PICK, Versuche über funktionelle Ausschaltung der Leber bei Säugetieren. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 32.
28) FRIEDMANN, Über die degenerativen Veränderungen der Ganglienzellen bei akuter Myelitis. Neurol. Centralbl. 1891, Bd. 10, No. 1.
29) PANDI, Über die Veränderungen des Zentralnervensystems nach chronischer Vergiftung mit Brom, Kokain, Nikotin und Antipyrin. Ungar. Arch. f. Med. 1894, Bd. 2.
30) VAS, Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkoholvergiftung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 33.
31) SCHENCK, Physiologische Charakteristik der Zelle. Würzburg 1899.
32) LÖB und HARDESTY, Über die Lokalisation der Atmung in der Zelle. PFLÜGERS Archiv, Bd. 61.
33) LÖW, Über den verschiedenen Resistenzgrad im Protoplasma. PFLÜGERS Archiv, Bd. 35.
34) BOKORNY, Über den Einfluß des Calciums und Magnesiums auf die Ausbildung der Zellorgane. Bot. Zentralbl., Bd. 62, No. 1.
35) LÖW und BOKORNY, Die chemische Kraftquelle im lebenden Protoplasma. München 1882.
36) LÖW, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.
37) DAVENPORT, Experimental Morphology, Bd. 1. London-Newyork 1897.
38) PFEFFER, Pflanzenphysiologie, Bd. I. Leipzig 1897. Bd. II, 1. Hälfte. Leipzig 1901.
39) ZAHN, Über Protoplasmagifte. In.-Diss. Erlangen, 1901.
40) MARTIN, Über physikalisch-chemische und physiologische Wirkungen einiger Alkaloide auf Zellen. In.-Diss. Erlangen, 1903.
41) HEINZ, Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin. VIRCHOWS Archiv, Bd. 122.
42) HEINZ, Die praktische Verwendbarkeit von Phenylhydrazinderivaten als Fiebermittel. Berl. klin. Woch. 1890, No. 8.
43) BINZ, Narkotische Wirkung von Chlor, Brom, Jod. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 13.
44) BINZ, Beiträge zur Kenntnis der Halogene. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
45) HEINZ, Über Jod und Jodverbindungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
46) HAUSER, Beiträge zur Kenntnis von der Phosphorwirkung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 36.
47) UHLMANN, Über die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf weiße Blutkörperchen. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 19.
48) v. BÜNGNER, Über die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 19.
49) BINZ, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.
50) BINZ, Das Chinin. Berlin 1875.
51) ROSSBACH, Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verhandl. d. physikal.-medizin. Ges. Würzburg 1872.
52) TAPPEINER, Zur Kenntnis der Wirkung des Fluornatriums. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 25.

53) TAPPEINER, Mitteilung über die Wirkung des Fluornatriums. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 27.
54) GRETHE, Über die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 56.
55) TAPPEINER, Über die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 56.
56) TAPPEINER, Über die Wirkung von Chininderivaten und Phosphinen auf niedere Organismen. Münch. med. Woch. 1896, No. 1.
57) TAPPEINER und RAAB, Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe. Münch. med. Woch. 1900, No. 1.
58) KORENTSCHEWSKY, Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 49.

Kapitel IV.

# Entzündungserregung — Acria.

## A. Allgemeiner Teil.

Es gibt eine Unzahl chemischer Substanzen, insbesondere organischer Verbindungen — synthetisch dargestellte, wie natürlich vorkommende, von Tieren, Pflanzen, Bakterien produzierte — die „entzündliche Reizung" hervorrufen. Um uns über den Begriff der entzündlichen Reizung zu verständigen, müssen wir Ätiologie und Pathogenese der **Entzündung** näher erörtern. — Wo kommt Entzündung vor? Wir können von Entzündung nur an gefäßhaltigem Gewebe sprechen. Von den Kardinalsymptomen der Entzündung: Rubor, Calor, Tumor, Dolor sind Rubor und Calor nur an blutdurchströmten Organen und Geweben zu finden. METCHNIKOFF hat zwar den Begriff der Entzündung weiter fassen wollen. Er sieht in Entzündung die Reaktion eines Organismus auf, ihn angreifende, andere Organismen, bezw. auf, von diesen produzierte, Toxine, sowie überhaupt auf chemische Reize; — es gebe demnach auch eine Entzündung an gefäßlosen Tieren, wie an einzelligen Organismen. Nach METCHNIKOFF ist also Entzündung im wesentlichen Reaktion gegen äußere Reize. Diese Definition ist aber rein willkürlich, und deckt sich durchaus nicht mit dem, was wir nun einmal seit alters her als Entzündung bezeichnen. Die Reaktion von Zellen auf chemische Reize, die Chemotaxis und Phagocytose, spielen bei der Entzündung eine wichtige Rolle; sie sind aber keineswegs mit der Entzündung identisch. An gefäßlosem Gewebe können wir auf Reize, die an höheren Tieren Entzündung hervorrufen, Bewegungs-, Degenerations- und Regenerations-Erscheinungen beobachten; eine Entzündung mit ihren typischen Erscheinungen: der Gefäßerweiterung, der Transsudation aus den Gefäßen, der Auswanderung der weißen Blutkörperchen, konstatieren wir nur an gefäßhaltigem Gewebe.

Entzündung wird durch die mannigfachsten Schädlichkeiten hervorgerufen: in erster Linie durch chemische Substanzen, dann aber auch durch mechanische, thermische, photische (RÖNTGEN-, BECQUEREL-Strahlen) Einflüsse. Es erscheint auffallend, daß der gleiche Prozeß durch so viele verschiedenartige Ursachen ausgelöst werden kann. Es fragt sich, in welcher Weise die Entzündung bei den verschiedenartigen Einflüssen zustande kommt. Vermag mechanische Reizung an sich allein, ohne Hinzukommen eines chemischen Reizes, Entzündung hervorzurufen? Dies

ist durchaus nicht einwandfrei erwiesen. Dafür scheint zu sprechen, daß in den Organismus eingedrungene, unlösliche, größere Fremdkörper (Bleikugeln, Stahlteile) um sich herum „adhäsive Entzündung" verursachen, sowie daß Inhalation kleinster anorganischer Teilchen (Rußpartikel) chronische Entzündung des Lungengewebes erzeugen kann. Das letztere ist aber nicht zweifellos sichergestellt. Es ist kaum möglich, bei der Einatmung von Staub, Metall- oder Gesteinssplittern, Kohleteilchen das gleichzeitige Eindringen von Bakterien zu eliminieren. Nach TRIPIER erzeugt Inhalation von Staub und Ruß allein keine Entzündung: die sklerotische Entzündung mit Pigmentierung („Anthracosis") der Lunge sei stets durch gleichzeitige Infektion (und zwar fast regelmäßig durch Tuberkelbacillen) bedingt. TRIPIER fand die Lunge eines Minenarbeiters nach 20 Jahren Arbeit dunkelviolett gefärbt, mit großen schwarzen Flecken; dabei war sie vollkommen weich, lufthaltig, mikroskopisch, außer den massenhaften Pigmenteinlagerungen, durchaus unverändert. Die, durch 20 Jahre wiederholte, mechanische Einwirkung der Rußpartikelchen hatte also nicht zu Entzündung geführt. Versuche von CLAISSE und JOSUÉ ergaben bei Tieren nach öfterer (bis 20facher) Inhalation von Kohlestaub keine entzündlichen Veränderungen der Lunge. Nach CHARCOT bewirkt Inhalation von C- und FeO-Staub bei Meerschweinchen keine entzündliche Reaktion in den Alveolen und Lymphdrüsen der Lunge. — Mechanische Durchtrennung eines Gewebes bedingt nicht Entzündung. Die Heilung eines Bistourischnittes ist nicht Entzündung. Es fehlen nach WEIGERT alle inflammatorischen Gefäßerscheinungen. Nach RINDFLEISCH gibt es dabei keine Exsudation. Nach RANVIER fehlen Vasodilatation und Diapedese. Die Folge des Bistourischnittes ist Destruktion der getroffenen Zellen und Austritt von Plasma und Blutkörperchen aus den durchtrennten Gefäßen. In unmittelbarer Umgebung finden wir gesteigerte Wachstumserscheinungen, vom zweiten Tage an Zellvermehrung durch Karyokinese. Alles dies sind keine entzündlichen Vorgänge. Aber freilich, in praxi kommen (auch bei absolutem Fernbleiben von Bakterien, Bakterientoxinen oder fremden chemischen Substanzen) dennoch fast regelmäßig Entzündungserscheinungen hinzu. Sie sind minimal, wenn der Schnitt ein sehr scharfer, und das Gewebe blutleer war; sie sind manifest und oft recht beträchtlich, wenn gröbere mechanische Zertrümmerung von Gewebe, insbesondere von bluthaltigem Gewebe, stattgefunden hat. Hier ist aber nicht der mechanische Reiz die Entzündungsursache, sondern vielmehr die, bei dem Absterben von Körperzellen entstehenden, differenten chemischen Stoffe. Jedes abgestorbene Protoplasma ist für lebendes Gewebe different. Aus den Untersuchungen BUCHNERS wissen wir, daß das, chemisch so indifferente, Pflanzenkasein Aleuronat stark chemotaktisch wirkt. Ich habe gezeigt, daß aseptisch eingespritze, sterile Aleuronatlösung in der Pleurahöhle des Kaninchens typische Entzündung verursacht, daß also an gefäßhaltigem Gewebe die Chemotaxis mit den übrigen Entzündungssymptomen verknüpft ist. COURMONT und GANGOLPHE haben nachgewiesen, daß, durch Anämie der Nekrobiose verfallene, Zellen pyretogene Substanzen sezernieren. Die Entzündung, die die mechanische Gewebszerstörung begleitet, ist also nicht durch den mechanischen, sondern durch chemischen Reiz verursacht. — Auch bei der Einwirkung von Hitze (oder Kälte) wird Eiweiß denaturiert bezw. werden Zellen zum Absterben gebracht. Bei der Einwirkung des Lichtes sind es namentlich die chemischen Strahlen, die „Verbrennung" (Gewebsabtötung plus Entzündung) verursachen. — Die Bakterien, in praxi die häufigsten

Verursacher der Entzündung, wirken nicht durch ihre bloße Gegenwart entzündungserregend, sondern dadurch, daß sie gewebsschädigende Stoffe produzieren. Bei vielen Bakterien ist es gelungen, sei es aus ihren Sekreten, sei es aus den Bakterienleibern selbst, die pyretogenen Substanzen darzustellen. — Wir sind somit zu dem Resultat gelangt, daß Entzündung, trotz der scheinbar so zahlreichen und verschiedenartigen Ursachen, in letzter Linie immer durch den gleichen, nämlich durch chemischen Reiz erzeugt wird.

Der Entzündungsvorgang spielt sich teils an den Gewebszellen, teils an den Gefäßen ab. An den Gewebszellen hat man zu unterscheiden zwischen den primären Veränderungen durch den Entzündungsreiz, und den, im weiteren Verlauf der Entzündung, durch den Entzündungsprozeß als solchen, an den Zellen entstehenden, Veränderungen. Daß man diese Unterscheidung nicht immer streng durchgeführt hat, ist die Ursache geworden, daß auf diesem Gebiete so viel Unklarheit herrscht. — Alle Entzündungsursachen (abgesehen von den vom Blut aus wirkenden) wirken zunächst auf die Gewebszellen, und zwar wirken sie auf diese unmittelbar schädigend. In dem Grade der Schädigung gibt es natürlich sehr viele Abstufungen. Manche Substanzen wirken an ihrem Applikationsort ätzend: sie zerstören das Gewebe und machen den Inhalt der Gefäße gerinnen. Die Ätzwirkung erstreckt sich hauptsächlich auf die zentrale Partie des Einwirkungsbezirkes. In der Peripherie des letzteren, da wo das Ätzmittel durch die Gewebsflüssigkeit verdünnt wird, wirkt es auf die Zellen allmählich nekrotisierend, auf die Gefäßwände verändernd ein (ohne aber Thrombosierung hervorzurufen): hier entsteht Entzündung. Andere Substanzen, z. B. gewisse Bakterientoxine, scheinen zunächst gar keine lokalen Wirkungen hervorzurufen. Man kann Diphtherietoxin einem Tier auf die Conjunctiva bringen, oder es subkutan einspritzen, ohne daß an dem, von der Toxinlösung getroffenen, Gewebe in den nächsten Stunden irgend welche Veränderungen wahrnehmbar sind. Wird die Giftlösung (z. B. am Auge) hinweggespült, so kommt es überhaupt zu keiner Schädigung. Wo sie aber dauernd einwirkt, sehen wir nach 12—24 Stunden Nekrotisierung der Zellen und Veränderung der Gefäße, die sich durch Austritt von Plasma, weißen und roten Blutkörperchen kund gibt: also Entzündung, eintreten. Bei den, als Acria im engeren Sinne bezeichneten, Körpern ist die zellabtötende Wirkung manchmal sehr ausgesprochen; in anderen Fällen tritt sie gegenüber den Veränderungen an den Gefäßen mehr in den Hintergrund. — Die bisher bekannten entzündungserregenden Körper wirken also alle auf die Gewebszellen schädigend. Wenn man ihre Wirkung auf Amöben, Infusorien, Flimmerzellen, weiße Blutkörperchen, Pflanzenzellen, Sproß-, Hefe-, Spaltpilze etc. prüft, so findet man, daß sie sämtlich als Protoplasmagifte wirken. Die Intensität dieser Wirkung ist freilich verschieden; bei den meisten entzündungserregenden Substanzen ist sie aber recht beträchtlich. Es wäre theoretisch durchaus möglich, daß eine chemische Substanz auf Gewebszellen bezw. einzellige Organismen auch in starken Konzentrationen nicht abtötend wirkte, und dabei doch (durch Chemotaxis verbunden mit spezifischer Gefäßveränderung) typische Entzündung hervorriefe. Tatsächlich scheinen die Acria aber alle zugleich als Protoplasmagifte zu wirken. Nur die von Buchner geprüften, chemotaktisch-wirksamen Substanzen (Aleuronat u. Ähnl.) wirken nicht als Zellgifte und rufen doch typische Entzündung, nicht Chemotaxis allein, hervor. Das Studium dieser Körper ist daher besonders

interessant. Wie Aleuronat, scheint sich auch desorganisiertes Zelleiweiß, sowie aus Bakterienleibern gewonnene Eiweißverbindungen (Pyocyanase u. Ähnl.) zu verhalten. Für die eigentlichen Toxine dagegen, sowohl für die pflanzlichen (Abrin, Ricin), wie für die tierischen Toxine (Bienen-, Schlangengift), wie für die Bakterientoxine, scheint die Regel zu gelten, daß sie, wenn auch sehr langsam, zelltötend wirken, und daß die Entzündungserscheinungen den Degenerationserscheinungen an den Zellen erst folgen. Das Diphtherietoxin wirkt, intravenös eingespritzt, auf die Zellen parenchymatöser Organe (Leber, Niere, Herz) in viel stärkerer Weise zerstörend wie irgend ein anderes Gift. Die Veränderungen der Leber sind ganz kolossale: die Leberzellen sind nekrotisiert, die Kerne destruiert; die chromatische Substanz der letzteren ist zum Teil über die Zelle ausgestreut, zum Teil verschwunden. An der Niere sieht man bei intravenöser Injektion von Diphtheriegift (und ebenso bei der Einwirkung anderer Bakteriengifte: Scharlach, Pneumonie etc.) in ganz frischen Fällen nur Degenerationserscheinungen an den Zellen. Erst nach zwei und mehr Tagen treten Veränderungen an den Gefäßen, Austritt von Plasma und Leukocyten, also Entzündungserscheinungen zu Tage. Die „parenchymatöse Entzündung" der Niere durch Toxine sowie auch durch Metalle bezw. Metalloide (Hg, As etc.), ist in den ersten Anfängen eine parenchymatöse Degeneration, also überhaupt keine Entzündung. Sie wird erst zur Entzündung durch Hinzutreten der Veränderungen an den Gefäßen.

Von den primären Gewebsveränderungen, die durch Acria verursacht werden, und die nach der hier dargelegten Meinung allgemeine Zellschädigungen darstellen (wobei die Möglichkeit spezifisch-entzündlicher primärer Gewebsveränderungen durchaus nicht geleugnet werden soll), sind scharf zu trennen die, im Verlauf der Entzündung sich entwickelnden, Veränderungen der entzündeten Gewebe. Hier haben wir Veränderungen, die für den Entzündungsprozeß als solchen spezifisch sind. Sie sind nicht bedingt durch den primär einwirkenden Reiz, also nicht für jedes entzündungserregende Agens verschieden, sondern sie sind verursacht durch die, von der Entzündung gesetzte, Veränderung der Durchströmungs- und Ernährungsverhältnisse. Das entzündete Gewebe wird von einem eiweißreichen Transsudat durchströmt; es werden ihm also mehr Nährstoffe als in der Norm zugeführt. Auch die Versorgung mit Sauerstoff, wie auch die Bildung und Fortschaffung von Kohlensäure, ist eine geänderte: in manchen Fällen mag die Zufuhr von O und die Abfuhr von $CO_2$ eine verbesserte, in anderen wird sie eine verschlechterte sein. Schließlich werden oberflächlich gelegene Teile durch die entzündliche Hyperämie in eine dauernd erhöhte Temperatur versetzt. Alle diese veränderten Existenzbedingungen werden mächtig auf die Gewebszellen einwirken. Sie werden ganz allgemein für die Zellen einen Reiz bedeuten, und tatsächlich sehen wir als Folge dieses (nicht des primären) wahrhaft entzündlichen Reizes die Zellen vermehrte Wachstumsenergie entfalten, sich lebhaft vermehren etc. — Es wird nun darauf ankommen, ob das, die Entzündung veranlassende, Agens dauernd zur Einwirkung kommt, bezw. immer neu gebildet wird, oder nicht. Ist ersteres der Fall, so werden die primäre, protoplasmaschädigende Noxe und die sekundäre, zellwachstumfördernde, entzündliche Reizung gegeneinander wirken, und es werden, je nach dem Überwiegen des einen oder des anderen Momentes, die mannigfachsten Kombinationen herauskommen. — Wirkt der ursprüngliche Entzündungsreiz nicht mehr schädigend ein, so

wird unter dem Einfluß der gesteigerten Ernährung der Zelleib der Gewebszellen anschwellen. Dies beobachten wir deutlich an den Zellen des Bindegewebsapparates. Die schmalen, mit stabförmigem Kern versehenen, Bindegewebszellen werden oval; der Kern wird breiter, zeigt wohlentwickeltes Chromatingerüst. In den Kernen entstehen Teilungsfiguren. Die Teilung führt zur Bildung neuer Zellen, die meist eine ganz andere Gestalt als die Mutterzellen besitzen. Sie sind oft kugelig und haben einen großen, bläschenförmigen, hellen Kern. Außer den Bindegewebszellen zeigen lebhafte Veränderungen insbesondere die Endothelzellen der Gefäße und die Epithelauskleidung der Serosen. Die Endothelien der Gefäße schwellen; ihr Leib tritt oft halbkugelförmig in das Gefäßlumen hinein; häufig zeigen sie auch Kernteilungsfiguren. Ganz auffallende Veränderungen zeigen die Epithelien der Serosen. Die normalen Epithelien der Kaninchenpleura sind flach, platten- oder schollenförmig; sie zeigen in ihrem Zelleib nur vereinzelte, feine, wenig lichtbrechende Granula, dagegen eine Anzahl stark lichtbrechender Fettkügelchen. Erzeugt man nun an der Kaninchenpleura Entzündung (durch Injektion von Aleuronat, Jodjodkaliumlösung etc.), so finden an den Epithelzellen der Pleura lebhafte Wachstums- und Vermehrungsprozesse statt: der Leib schwillt, während Längen- und Breitendimensionen geringer werden; es bilden sich zahlreiche, die Zelle erfüllende, aus Eiweiß, nicht aus Fett, bestehende Granula; der Kern zeigt dichtere Struktur und nimmt einen verhältnismäßig größeren Teil der Zelle ein: kurz, die umbezw. neugebildeten Pleuraepithelien zeigen das typische Verhalten junger embryonaler Zellen. Sie weisen aber den normalen Pleuraepithelien gegenüber noch einen weiteren, biologisch interessanten, Unterschied auf. Sie zeigen nämlich, wie ich durch Beobachtung auf erwärmtem Objektträger konstatieren konnte, deutliche amöboide Bewegungen. Ihre Konturen wechseln; auch die Granula sind in Bewegung begriffen[16]. Von dem Gefäßendothel war es bereits bekannt, daß es, entzündlich gereizt, amöboider Bewegung fähig ist. Da das Serosenepithel histologisch wie physiologisch sich dem, die Gefäß- und Lymphräume auskleidenden, Endothel ganz analog verhält, kann es nicht wundernehmen, daß wir auch an dem Pleuraepithel Bewegungserscheinungen wahrnehmen; allerdings nicht an den normalen Pleuraepithelien, die eine einfache Schutzdecke des Pleuragewebes darstellen, wohl aber an den, infolge des Entzündungsreizes in Umwandlung begriffenen, gewissermaßen zu neuem Leben erwachten, Zellen.

Nach den eben gemachten Ausführungen beobachten wir bei dem Entzündungsprozeß an den Gewebszellen 1) eine primäre Schädigung durch den direkten Einfluß des Entzündungsreizes; 2) eine sekundäre Wachstumssteigerung, die durch die, von dem Entzündungsprozeß gesetzte, Ernährungssteigerung hervorgerufen wird. Wir können in zahlreichen Fällen noch eine dritte Veränderung an dem Gewebe konstatieren, die aber nicht unmittelbar zur Entzündung selbst gehört, sondern erst im Gefolge des Entzündungsvorganges auftritt. Im Anschluß an den letzteren beobachten wir nämlich oft recht lebhafte Neubildungs- und Regenerationsprozesse. Diese sind durch zwei Momente verursacht: einmal durch die Ernährungssteigerung, die bei dem Abklingen der Entzündung eine Zeitlang noch fortbesteht, und zweitens durch die lebhafte Ersatzbildung, die überall eintritt, wo Zellmaterial zugrunde gegangen ist. Wie die Regenerationsprozesse ablaufen, wie sie oft über das Ziel schießen, wie auf das Stadium der Gewebswucherung das Stadium der

Zusammensinterung (der Narbenbildung) folgt, dies zu erörtern, liegt außerhalb unserer Aufgabe (vgl. MARCHAND[13])).

Wir wenden uns nun zur Besprechung des Verhaltens der Gefäße. Wir beobachten als auffallendste, ohne weiteres zu konstatierende, Veränderung eine bedeutende Erweiterung der Gefäße, die zu reichlicher Blutdurchströmung der Gewebe führt. Diese Erweiterung ist teils direkt, durch die Einwirkung des Entzündungsreizes auf den muskulären und nervösen Apparat der Gefäßwand, teils indirekt, reflektorisch, durch die Reizung der sensiblen Nervenendigungen in dem entzündeten Gebiet, verursacht. Wir beobachten zweitens Verlangsamung der Blutströmung in dem entzündeten Gewebe. Erweiterung eines umschränkten Stromgebietes bei unverändertem Aortendruck muß bei Intaktheit der Gefäßwand und normaler Blutbeschaffenheit zu Beschleunigung der Blutbewegung in dem betreffenden Gebiete führen. Wir sehen aber umgekehrt bei der Entzünduug die Strömung in den erweiterten Gefäßen verlangsamt. Dies ist nur dadurch zu erklären, daß der Blutstrom in dem Entzündungsgebiet vermehrten Widerstand erfährt. Da das beständig wechselnde Blut unmöglich eine so plötzliche Veränderung der inneren Reibung erfahren kann, so muß die Veränderung die Gefäßwand betreffen: diese, und zwar ihre innere, dem Gefäßlumen zugewandte, Auskleidung muß eine Änderung erfahren haben, die der Strombeschleunigung durch die Erweiterung so stark entgegenwirkt, daß sogar Verlangsamung (der Norm gegenüber) resultiert. Die Veränderung betrifft also die Endothelauskleidung der Arterien, Venen und Kapillaren. Es gelingt schwer, diese Veränderung direkt (mittels Mikroskop oder Reagentien) deutlich zu machen. An Schnitten von fixiertem und gehärtetem Gewebe im ersten Entzündungsstadium wird man kaum Veränderungen an dem Endothelbelag der Gefäße konstatieren können. An durchsichtigem Gewebe (Mesenterium z. B.) ist bei einfacher Betrachtung mit selbst stärkster Vergrößerung eine Veränderung der Gefäßauskleidung ebenfalls nicht wahrzunehmen, weil die Endothelzellen ja auch im normalen Zustand nicht ohne weitere Hilfsmittel erkennbar sind. Zur „Darstellung" der Endothelzellen benutzt man die Silbernitratlösung: diese bewirkt aber nur ihre Abgrenzung und lässt die Strukturverhältnisse der Endothelzellen nicht erkennen. Mit der Versilberungsmethode ist Erweiterung der „Poren" nachgewiesen worden (ARNOLD, THOMA). Die Poren sind nichts anderes als Verbreiterungen der Kittsubstanz; sie finden sich besonders an Stellen, wo mehrere Endothelzellen in Ecken zusammenstoßen. Die Verbreiterung der Kittsubstanz ist sehr erklärlich, da ja der Durchmesser der Gefäße beträchtlich vergrößert ist.

Die Erweiterung der Gefäße betrifft Arterien, Venen und Kapillaren. Die Erweiterung ist nicht etwa durch vollständige Erschlaffung (Lähmung) der Gefäßwand verursacht: denn auf Reize (Kälte, Elektrizität, Adstringentien) ziehen sich die Gefäße mehr oder minder prompt zusammen. Eine Schädigung der Gefäßwandelemente ist gleichwohl sicher vorhanden. Dies ergibt sich einfach daraus, daß die, die Entzündung verursachenden, Agentien, wie oben auseinandergesetzt, sämtlich allgemein-zellschädigende, Protoplasma-abtötende, Wirkung besitzen. Wie die Gewebszellen, werden natürlich auch die Zellen der Gefäßwand betroffen. Diese Schädigung direkt, makroskopisch oder mikroskopisch, nachzuweisen, wird aber nur in seltenen Fällen gelingen: an den glatten Muskelzellen, den

Bindegewebszellen der Gefäßwand sind histologische Veränderungen ebenso schwer zu konstatieren, wie an den Endothelzellen der Gefäßintima.

Ist die Veränderung der Gefäße somit auf direktem, mikroskopischem Wege nicht evident zu machen, so ergibt sie sich doch mit größter Sicherheit aus dem veränderten funktionellen Verhalten. Ein normales Gefäß läßt nur sehr geringe Mengen von Blutplasma, nur ganz vereinzelte weiße Blutkörperchen aus seinem Inhalt in das umgebende Gewebe hindurchtreten. Durch eine entzündete Gefäßwand treten reichliche Mengen Plasma, zahllose weiße Blutkörperchen, und häufig auch massenhaft rote Blutkörperchen hindurch. Diese abnorme Durchlässigkeit beweist auf das deutlichste die tiefgehende Veränderung des physikalischen und chemischen Gefüges der Gefäßwand.

Die treibende Kraft für den Durchtritt der Blutelemente liegt in dem, im Gefäßinneren herrschenden, Druck. Dies gilt wenigstens für den flüssigen Anteil des Blutes wie für die bewegungsunfähigen Lymphocyten und Erythrocyten. Für die Leukocyten ist aber nicht so sehr die vis a tergo, der Binnendruck der Gefäße, bestimmend, als eine höchst merkwürdige, den weißen Blutkörperchen innewohnende, Eigenschaft: ihre Fähigkeit, von bestimmten Substanzen angezogen zu werden und vermöge ihrer Bewegungsfähigkeit zu diesen hinzuwandern. Man bezeichnet diese Eigenschaft als Chemotaxis. Sie ist nicht auf die Leukocyten beschränkt, sondern scheint allen, selbständiger Bewegung fähigen, Zellen eigentümlich zu sein. PFEFFER hat 1884 zuerst gezeigt, daß die Schwärmsporen von Farnen nach gewissen Stoffen (z. B. verdünnter Apfelsäure) hinwandern („positiver Chemotropismus"), von anderen Stoffen (z. B. verdünnten Alkalien) wegwandern („negativer Chemotropismus"). Die gleiche Erscheinung wurde von PFEFFER, STAHL, DE BARY und anderen Botanikern an den verschiedensten beweglichen Pflanzenzellen konstatiert. 1889 wurde zuerst gezeigt, daß auch tierische Zellen die Eigenschaft der Chemotaxis besitzen. PEKELHARING konstatierte, daß die Leukocyten des Frosches zahlreicher in ein Stück, mit Milzbrandkultur imprägnierter, Watte einwandern, als in, mit steriler Nährbouillon getränkte, Watte. MASSART und BORDET brachten Glaskapillaren, die sie mit Bakterienkulturen bezw. chemischen Substanzen füllten, in die Bauchhöhle von Fröschen, beließen sie 24 Stunden darin, und beobachteten, ob Leukocyten in die Kapillaren einwanderten oder nicht. Am stärksten Leukocyten-anlockend wirkte sterilisierte Staphylokokkenkultur; Nährbouillon war nicht wirksam. Auch Produkte des Zellabbaues und Zerfalles wirkten anlockend. GABRITSCHEWSKI untersuchte eine große Anzahl durch Sterilisation abgetöteter, oder durch Chamberland-Filter filtrierter Bakterienkulturen. Fast sämtliche wirkten positiv chemotaktisch auf die Leukocyten des Kaninchens; die Hühnercholera allein machte eine Ausnahme, sie wirkte negativ chemotaktisch. Die Nährsubstrate (Bouillon, Pepton, Salze) erwiesen sich als indifferent. BUCHNER zeigte, daß nicht nur die, von den Bakterien an ihre Umgebung abgegebenen, flüssigen Sekrete, sondern auch die Körpersubstanz der Bakterien selbst chemotaktisch wirken. Zertrümmert man die Bakterienleiber und laugt sie mit Wasser aus, oder löst man die Bakterien durch verdünnte Kalilauge und neutralisiert die entstandene Lösung, so erhält man stark chemotaktisch wirksame Substanzen. So wirkt z. B. das Pyocyaneus-Protein nach BUCHNER noch in sehr beträchtlicher (300facher) Verdünnung stark Leukocyten-anlockend. Nach BUCHNER kommt die gleiche Eigenschaft auch noch einer Anzahl von Eiweißstoffen tierischer und pflanzlicher Herkunft

zu: so wirken Glutenkasein aus Weizenkleber, Leim aus Knochen, Alkalialbuminat aus Erbsen positiv chemotaktisch (während buttersaures Ammonium, Trimethylamin, Ammoniak, Leucin, Tyrosin, Harnstoff, Skatol negative Chemotaxis zeigen).

Die Chemotaxis erklärt den, durch den berühmten COHNHEIMschen Versuch zuerst festgestellten, merkwürdigen Vorgang der Auswanderung der weißen Blutkörperchen bei der Entzündung: die Diapedese. Zunächst mußte dieser Vorgang ganz rätselhaft erscheinen. Die Aufreihung der Leukocyten an der Gefäßwand ließ sich durch die Stromverlangsamung erklären; daß aber die weißen Blutkörperchen die Wand durchsetzen und in das umgebende Gewebe einwandern, mußte höchst wunderbar erscheinen. THOMA wollte zwar das Durchtreten der Leukocyten rein physikalisch erklären: bei Stromverlangsamung adhärierten dieselben, vermöge ihrer Viskosität, an der Kapillarwand, und würden (durch den Binnendruck in den Gefäßen) durch die weiche Kittsubstanz „nach den Gesetzen der Kapillarität durchgepreßt, wie ein Wassertropfen durch eine kapillare Röhre von konischer Gestalt". Diese Anschauung ist unhaltbar und jetzt auch vollständig verlassen. Man erklärt jetzt allgemein den Akt des Durchtretens durch die spontane Bewegungsfähigkeit der Leukocyten.

COHNHEIM sah in der entzündlichen Diapedese nur eine Steigerung der, schon normal vorkommenden, Leukocytenauswanderung. Die Ursache der Hyperdiapedese bei der Entzündung sei einmal die Verlangsamung des Blutstromes, die zu Randstellung der Leukocyten führe, ferner die Distension der Wandelemente (Verdünnung der Kittsubstanz) infolge der Zunahme des Gefäßdurchmessers, vor allem aber die spezifisch-entzündliche Veränderung der Gefäßwand. — Alle diese Momente machen den Akt des Durchtretens verständlich, erklären aber nicht die Ursache der Diapedese. Diese ist die Chemotaxis, die Anlockung der Leukocyten durch die (nach unseren Darlegungen in letzter Linie ja stets chemischen) Ursachen der Entzündung: durch die Stoffwechselprodukte der Bakterien, oder die, in den Bakterienleibern selbst enthaltenen, Stoffe, oder durch die Zerfalls- und Abbauprodukte absterbender Zellen und Gewebe, oder durch künstlich eingeführte, wohldefinierte chemische Substanzen (Acria etc.).

Die auswandernden weißen Blutkörperchen sind zum weitaus größten Teil polynukleäre Leukocyten. Wir unterscheiden scharf zwischen den, lebhafte amöboide Bewegungen zeigenden, Leukocyten und den lokomotionsunfähigen Lymphocyten (vergl. Kap. V). Nur die ersteren durchwandern bei der Entzündung selbständig die Gefäßwand. Die, bei der Entzündung sich findenden, Lymphocyten stammen nach RIBBERT nicht aus den Blutgefäßen; sie treten nie gleichzeitig mit den Leukocyten auf, sondern finden sich erst später, und zwar in kleinen Herden, die an bestimmten Stellen um die Gefäße herum angeordnet sind. Diese Ansammlungen entstehen durch Vergrößerung präexistierender, minimaler, kaum angedeuteter Herdchen. Lymphocytenherde finden sich tatsächlich massenhaft in Lunge, Leber, Haut etc. Die Vergrößerung erfolgt durch Vermehrung der vorhandenen Lymphocyten oder durch Zuwanderung auf der Lymphbahn [4]).

Im entzündeten Gewebe finden sich außer Leukocyten und Lymphocyten eine weitere Menge runder, ovaler, spindelförmiger oder polymorpher, ein- oder mehrkerniger, Zellen. Diese oft sehr verschiedengestaltigen Gebilde, die zum Teil besondere Namen erhalten haben (epithe-

loide Zellen, Fibroblasten, Klasmatocyten, Plasmazellen etc.), stammen von den, durch den Entzündungszustand in Wucherung versetzten, Gewebszellen, insbesondere von den Bindegewebszellen und den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße. Sie haben mit den ausgewanderten Leukocyten die spontane Bewegungsfähigkeit gemein, wenn sie auch bei weitem nicht so lebhafte Ortsbewegungen ausführen können wie jene. Es ist ihnen aber auch eine weitere Fähigkeit gemeinsam, nämlich die, fremde feste Körperchen, sowohl unbelebte wie belebte, in sich aufzunehmen und in ihrem Zelleib aufzuspeichern oder zu verdauen — bei belebten Teilchen, dieselben abzutöten und in sich aufzulösen. Diese Eigenschaft, die Phagocytose, ist, wie bemerkt, den Leukocyten wie den jungen Bindegewebs- und Endothelzellen eigentümlich. Die Phagocytose ist ein mächtiges Kampf- und Abwehrmittel der Körperzellen gegen eingedrungene Bakterien. METCHNIKOFF hat das Verdienst, zuerst und mit allem Nachdruck auf die Bedeutung der Phagocytose bei der Entzündung hingewiesen zu haben. Ist der Vorgang der Phagocytose, die Aufnahme fremder Partikel, insbesondere lebender Bakterien, ein ganz allgemeiner, so ist der Erfolg derselben ein sehr verschiedener, je nach den vitalen Eigenschaften der angegriffenen Bakterien. Viele Bakterien werden allerdings durch die Phagocyten vernichtet, andere dagegen finden in den letzteren einen günstigen Nährboden und führen umgekehrt die Vernichtung der Phagocyten herbei. Es ist also das Verhalten der Phagocyten gegenüber den eingeführten Bakterien in jedem einzelnen Falle besonders zu prüfen.

Für das Bild, unter dem sich eine, durch ein chemisches Agens etc. hervorgerufene, Entzündung darstellt, ist einmal die Intensität der primären Gewebsschädigung, zweitens die Dauer der Einwirkung, und drittens die Örtlichkeit maßgebend.

Die Intensität der Entzündung richtet sich nach den chemischen bezw. physikalischen Eigenschaften des einwirkenden Körpers. Über die Bedeutung der physikalischen Eigenschaften werden wir später sprechen. Von den chemischen Eigenschaften hängt es ab, ob die entzündungserregende Substanz zugleich als Ätzmittel oder als Protoplasmagift wirkt. Von der Stärke der zellschädigenden Wirkung wird der Grad der pathologisch-anatomischen Gewebsänderungen bedingt sein.

Betreffs der Art der Wirkung ist zu unterscheiden zwischen plötzlicher und allmählicher, zwischen einmaliger, wiederholter und dauernder Einwirkung. Es macht natürlich einen großen Unterschied aus, ob eine chemische Substanz nur einmal — momentan bezw. kurzdauernd — zur Wirkung kommt, oder ob sie längere Zeit oder dauernd (indem sie beständig regeneriert wird) einwirkt. Im letzteren Falle können bereits geringe Konzentrationen bezw. schwach wirkende Mittel zell- und gefäßschädigende Wirkungen, i. e. Entzündung, hervorrufen. — Manche Giftstoffe, insbesondere die Bakterientoxine, zeigen, wie oben erwähnt, bezüglich ihrer Wirkung eine gewisse Latenz. Ihre nekrotisierenden, bezw. entzündungserregenden Eigenschaften machen sich erst nach vielen Stunden bemerkbar, nachdem bis dahin das Gewebe sich scheinbar durchaus normal verhalten hat, während die chemisch wohldifferenzierten Acria sofort ihre volle Wirkung entfalten. Es sind mannigfache Versuche gemacht worden, diese merkwürdige Erscheinung zu erklären. Man hat z. B. angenommen, daß die betreffenden Bakteriengifte an sich keine schädigende Wirkung haben, daß sie erst im Organismus, in Berührung

mit Körpersäften und Gewebszellen, sich in Zellgifte umwandeln. und daß zu dieser Umwandlung Zeit gehöre, wodurch die Latenz erklärt sei. Diese Erklärung erscheint gezwungen und ist durch nichts erwiesen. Die Bakteriengifte, z. B. das Diphtherietoxin, wirken von Anfang bis zu Ende in gleicher Weise, nämlich lebensfeindlich, auf die Gewebszellen ein. Die Art des Angriffes ist allerdings von dem anderer, wohldifferenzierter, chemischer Körper verschieden. Jede pharmakodynamische Wirkung ist eine chemische Wirkung. Die Arten der chemischen Wirkung sind unendlich mannigfaltig. Über die Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Protoplasma sind wir uns in den wenigsten Fällen klar, da uns die chemische Konstitution der einen Komponente, des Eiweißmoleküls, noch durchaus unbekannt ist. Zahlreiche chemische Substanzen (z. B. viele organische Verbindungen), die gegen alle anderen, uns bekannten, chemischen Verbindungen sich indifferent erweisen, sind für lebendes Eiweiß stark giftig. Über die chemische Wechselwirkung zwischen Bakterientoxinen (die zum Teil selbst Eiweißkörper sind) und lebendem Eiweiß können wir uns gar keine Vorstellung machen. (Die EHRLICHsche Theorie der „Seitenketten", der „haptophoren Gruppen" etc. bietet keine Erklärung, sondern nur ein — allerdings höchst geistvoll konzipiertes — Bild.) Es dürfte aber jedenfalls die Änderung des molekularen Baues des Protoplasmas durch die Toxine so allmählich erfolgen, daß eine Schädigung, die längst begonnen hat, für unsere doch recht groben chemischen und optischen Hilfsmittel noch durchaus nicht nachweisbar ist. Die Zellen können im Absterben begriffen sein, ohne daß wir dies nachweisen können. Wir vermögen den Tod nur aus groben pathologisch-anatomischen Veränderungen der Zellen zu konstatieren. Dann beobachten wir aber bei den Toxinen (z. B. bei Diphtheriegift) Veränderungen, die ganz enorm sind (s. oben). Bei den Toxinen scheint im allgemeinen die zellnekrotisierende Wirkung der Entzündung voranzugehen, d. h. es scheinen primär vor allem die Gewebszellen und dann erst die Gefäße geschädigt zu werden. Wir beobachten bei Bakteriengiften an Schleimhäuten „diphtherische Entzündung", an zelligen Organen „parenchymatöse Entzündung": in beiden Fällen geht dem Flagrantwerden der Entzündung die Degeneration der Zellen mit ausgesprochenen pathologisch-anatomischen Veränderungen voran.

Für den Ablauf der Entzündung ist es ausschlaggebend, wie sich die primären Gewebsschädigungen mit den sekundären, eigentlich entzündlichen, Veränderungen (s. oben) verknüpfen. Bezüglich der primären Gewebsänderungen kommt es darauf an: 1. in welchem Grade der entzündungserregende Körper Ätzgift oder Protoplasmagift für die Gewebszellen ist, 2. wie stark die Veränderung der Gefäße ist, 3. ob der betreffende Körper starke chemotaktische Wirkungen entfaltet oder nicht. Von 1. wird es abhängen, ob es zu Gewebsverlusten kommt (nekrotisierende, „diphtherische" Entzündung; bei reichlicher Abstoßung von Epithelien an Schleimhautoberflächen „katarrhalische" Entzündung"), von 2., wie stark der Austritt von Plasma bezw. von roten Blutkörperchen ist („seröse", „fibrinöse", „hämorrhagische" Entzündung); von 3., ob eine Entzündung „eitrig" ist. Welches die Ursache ist, daß bei manchen Entzündungen das Exsudat gerinnt, in anderen nicht, ist nicht ganz klar. Es dürfte dies einmal davon abhängen, daß in dem einen Fall Fibrinogen reichlicher transsudiert, als in dem anderen; ferner davon, daß reichlicher Fibrinferment (aus absterbenden Leukocyten, Endothelzellen etc.) gebildet

wird; vor allem dürfte das Vorhandensein oder Fehlen von proteolytischem Ferment, das festes Fibrin löst, in dem Exsudat entscheidend sein.

Der Ablauf der Entzündung ist schließlich verschieden nach dem Ort, von dem aus das entzündungserregende Agens zur Einwirkung kommt. Bei den bisher gemachten Auseinandersetzungen war immer vorausgesetzt, daß in erster Linie die Gewebszellen von dem Entzündungsreiz getroffen werden. Man kann aber auch den entzündungserregenden Körper vom Gefäßsystem aus einwirken lassen. Tatsächlich wirken ja bei vielen chronischen Vergiftungen sowie bei manchen Infektionen (die ja meist zugleich auch Intoxikationen darstellen) die Gifte vom Blute aus auf die Organe (in erster Linie natürlich auf das Gefäßsystem selbst) ein: chronische Entzündung des Gefäßapparates und des Bindegewebes bei Alkoholismus; Endocarditis, akuter Gelenkrheumatismus etc. RIBBERT hat Entzündungsversuche mit Injektion von Jod in die Gefäße des Kaninchenohres gemacht. Solche Experimente sind von großem theoretischen Interesse. Vor allem könnte man durch derartige Versuche — indem man die entzündliche Veränderung auf die Gefäße beschränkt, also primäre Schädigungen der Gewebszellen vermeidet — in einwandfreier Weise feststellen, welche Veränderungen an den Gewebszellen durch den Entzündungsvorgang an sich, durch die geänderten Durchströmungs- und Ernährungsverhältnisse, gesetzt werden.

Es kann weiterhin von theoretischem Interesse sein, die Einwirkung eines Acre etc. auf parenchymatöse Organe zu studieren. Spritzt man den entzündungserregenden Stoff in das, das betreffende Organ versorgende, Gefäß ein, so wird man eine nur momentane Einwirkung, und zwar nicht einmal unmittelbar auf die Gewebszellen, sondern erst nach Passieren der Gefäßendothelien, erreichen; durch den Übergang in den allgemeinen Kreislauf wird die eingespritzte Substanz dem Organ rasch wieder entführt und eventuell durch Verdünnung unwirksam gemacht. Will man eine energische Wirkung auf die Gewebszellen, und zwar direkt, ohne Vermittelung der Gefäßwand, erzielen, so wird man, falls das betreffende Organ eine Drüse mit Ausführungsgang ist, die Substanz zentralwärts in den Ausführungsgang injizieren. So kann man durch Einspritzung eines Acre in den Ureter bezw. in den Choledochus primäre Veränderungen des Nieren- bezw. Leberparenchyms erzielen. Zweifellos dürften solche Versuche recht interessante Resultate ergeben (vergl. Kap. III, S. 200).

**Acria** sind scharfstoffige, „reizende" Mittel. Die Reizung kann entweder eine sensible oder eine entzündliche sein. Meistens wird allerdings sensible und entzündliche Reizung vereinigt sein. Immerhin gibt es Körper, die an empfindlichen Schleimhäuten, z. B. der Conjunctiva, stark sensibel reizen, also lebhaften Schmerz hervorrufen, dabei aber nur verhältnismäßig geringe Rötung, keine Schwellung, keine Transsudation und Leukocytenauswanderung bewirken (z. B. das Veratrin). Andererseits sollte es kaum denkbar erscheinen, daß ein, starke Entzündung erregender, Körper nicht auch Schmerz hervorrufen sollte. Es gibt aber entzündlich reizende Stoffe, die, nach anfänglicher heftiger sensibler Reizung, lähmend auf die sensiblen Nervenenden wirken und

darum die Schmerzempfindung unterdrücken (Chlorphenol, Erythrophlein u. a.). Man bezeichnet sie als Anästhetica dolorosa.

Die Reizwirkung wird eine verschiedene sein, je nach dem Ort, an dem man die Acria anwendet. Am empfindlichsten ist künstlich bloßgelegtes Gewebe; sodann die Serosen der Körperhöhlen. Weiterhin ist sehr empfindlich das Corneagewebe und die zarte Augenbindehaut. Die Schleimhaut der Harnröhre ist empfindlicher als die Blasenschleimhaut, diese empfindlicher als die Schleimhaut der Vagina. Die Mundschleimhaut ist resistenter als die Magenschleimhaut, die Magenschleimhaut resistenter als die Darmschleimhaut. Die, den Körper bedeckende, Haut ist als Schutzorgan gegen die mannigfachen, oft sehr heftigen Angriffe der Außenwelt selbstverständlich am widerstandsfähigsten. Sie ist ferner derartig konstituiert, daß die meisten chemischen Körper nicht in sie einzudringen vermögen. Nur diejenigen Substanzen, die Lösungsaffinität zu den, die Epidermiszellen durchtränkenden, fettähnlichen Substanzen (Hautlipoiden — vergl. Kap. I) haben, können die Haut durchsetzen. Sie rufen dann meist eine — sei es mehr physikalische, „molekulare" — sei es mehr chemische Reizung hervor. Manche Körper wirken, indem sie die Epidermis durchsetzen, nekrotisierend auf die lebensfähigen Zellen des Rete Malpighi. Die Nekrotisierung ist häufig mit Kolliquation verbunden. Zugleich wird durch die Reizung der oberflächlichen Hautgefäße Exsudation herbeigeführt. Die so entstehende Flüssigkeitsmasse hebt die oberste Epidermisschicht als „Blase" ab. Der Inhalt der Blase kann rein serös sein; oder er kann, falls die Substanz chemotaktisch wirkt, durch reichlich auswandernde Leukocyten eitrig getrübt sein. Blasen- oder pustelbildend wirken einerseits organische — flüchtige oder nicht flüchtige — Substanzen (Senföl, Krotonolsäure etc.), andererseits eine Anzahl metallischer Verbindungen (Sublimat, weinsaures Antimonkali etc.), während andere Metallsalze auf Schleimhäute zwar ätzend, auf die Haut aber nicht verändernd wirken, weil sie die Epidermisschicht derselben nicht zu durchdringen vermögen. Sie besitzen eben keine Lösungsaffinität zu den Hautlipoiden, während Sublimat z. B. in fetten Ölen löslich ist.

Die Haut vermögen leicht zu durchdringen alle Gase, sowie alle leicht verdampfenden Körper. Ob Gase am Applikationsort reizend wirken, hängt davon ab, ob sie zu den Bestandteilen der Zellen (insbesondere den Eiweißkörpern) starke chemische Affinität besitzen oder nicht. Wirken sie auf Eiweiß stark verändernd, fällend, oxydierend oder substituierend ein, so rufen sie Ätzung bezw. Reizung hervor (Halogene, Halogenwasserstoffsäuren etc.). — Feste Körper können teils auf mechanischem, teils auf chemischem Wege reizend wirken. Feine nadelartige Körper, wie die Haare der Prozessionsraupe oder von Primula obconica, bohren sich mechanisch in die Epidermis ein und reizen direkt die sensiblen Nerven der oberflächlichsten Hautschichten. — Auf chemischem Wege vermögen feste Körper nur zu reizen, falls sie löslich sind, und zwar kommt es nicht auf die Löslichkeit in Wasser, sondern in Lipoiden an. Daher besitzen manche in Wasser unlösliche Verbindungen (Indigo, Chrysarobin) starke Reizwirkungen. Dies schien früher nicht erklärbar; seit man aber erkannt hat, daß für das Eindringen in Zellen bezw. Gewebe die Löslichkeit in Lipoiden, nicht die in Wasser maßgebend ist, ist die Wirkung dieser Körper verständlich geworden.

Eine große Anzahl Acria sind Flüssigkeiten. Die flüssigen Körper können sehr verschiedene physikalische und chemische Kon-

stitution besitzen. Bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften ist zu unterscheiden zwischen solchen mit starker Reaktionsfähigkeit und solchen mit chemischer Indifferenz. — Zahlreiche „reizende" Flüssigkeiten bilden chemisch recht indifferente Körper. Für die Reizwirkung scheinen vor allem die physikalischen bezw. physikalisch-chemischen Eigenschaften (Dampfdruck, Mischungsvermögen, Lösungsaffinität etc.) maßgebend zu sein. Über die Bedeutung dieser Eigenschaften besitzen wir keine exakten Untersuchungen.

Wir können an Flüssigkeiten folgende Unterschiede in dem physikalisch-chemischen Verhalten konstatieren:

1. Mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare Flüssigkeiten. Die Flüssigkeiten können anorganische oder organische Verbindungen sein (Schwefelsäure, Trimethylamin, Alkohol etc.). Die Mischungen mit Wasser verhalten sich wie wässerige Lösungen. Für ihre Wirkungen auf lebendes Protoplasma wird die Stärke der chemischen Affinität zu Eiweiß maßgebend sein. Eiweißfällende Substanzen, wie Alkohol, werden ätzend wirken. Weiterhin wird die Reaktion in Betracht kommen. Starke Säuren oder Basen töten lebende Zellen unter beträchtlicher Änderung ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften ab. Für das Eindringen von chemisch indifferenten Substanzen durch die äußere Haut wird entscheidend sein, ob der betreffende Körper in fetten Ölen löslich ist oder nicht. Flüssigkeiten, die die Hautlipoide lösen, wie Alkohol, werden leicht durch die Epidermis hindurchdringen und können dann Reizwirkungen entfalten; mit fetten Ölen nicht mischbare Flüssigkeiten vermögen nicht durchzudringen.

2. Mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeiten.

a) Anorganischer Natur. Eine solche ist z. B. Quecksilber. Quecksilber (in flüssiger Form) ist ohne jede Einwirkung auf lebende Zellen, weil es mit der Zellsubstanz nicht mischbar ist. Wenn es, in Form der grauen Salbe (i. e. in feiner Verteilung in Fett) eingerieben, gleichwohl starke Einwirkung auf den menschlichen Organismus entfaltet, so tut es dies nicht als Hg, sondern als Chlor- bezw. Eiweißverbindung des Hg. (Es kann zwar auch Hg als Dampf aufgenommen werden; jedoch sind die hierbei zur Resorption kommenden Mengen bei der geringen Dampfspannung des Quecksilbers außerordentlich gering.)

b) Organischer Natur. Diese können sehr verschiedene chemische und physikalische Eigenschaften besitzen. Wir können unterscheiden:

α) Fette Öle. Die Glyceride von Fett- oder anderen aliphatischen Säuren. Sie üben keine Reizwirkung aus. — Die Resorption der Fette ist noch nicht durchaus klargestellt. Im Darm wird ein großer Teil der Neutralfette zerlegt und kommt als Fettsäuren bezw. fettsaure Alkalien (Seifen) zur Resorption. Es scheinen aber außerdem die Neutralfette, falls sie in feinste Kügelchen zerteilt werden, Schleimhäute, seröse Häute, die äußere Haut durchdringen zu können.

Die Neutralfette wirken, wie bemerkt, nicht reizend; wohl aber die Fettsäuren. Ricinusöl ruft daher an Schleimhäuten keine Reizung hervor, an der Schleimhaut des Darmes nur deshalb, weil es durch den Darmsaft in Ricinolsäure und Glycerin gespalten wird. Krotonöl wirkt auch auf andere Schleimhäute, sogar auf die äußere Haut, stark reizend, weil das technische Krotonöl stets auch die außerordentlich heftig reizende Krotonolsäure enthält.

β) Ätherische Öle. Als ätherische Öle bezeichnen wir meist leicht bewegliche Flüssigkeiten, die leicht verdampfen, und dabei einen

deutlichen Geruch entwickeln. Sie bilden nicht etwa eine chemisch wohlumschriebene Gruppe; vielmehr werden unter dem Begriff „ätherische Öle" die verschiedensten Körper zusammengefaßt. KUNKEL*) definiert ätherische Öle ganz allgemein als „riechende Bestandteile der Pflanzen". Die meisten ätherischen Öle sind komplizierte Gemenge verschiedenartiger Bestandteile. Aus den ätherischen Ölen sind isoliert: Kohlenwasserstoffe (aliphatische und aromatische), Terpene, Alkohole (aliphatische, aromatische, insbesondere hydroaromatische), Aldehyde, Ketone, Kampferarten, Säuren und Laktone, Phenole und Äther von Phenolen. Die ätherischen Öle werden sämtlich durch die Schleimhäute wie durch die äußere Haut leicht resorbiert. Sie können bei ihrem Durchtritt durch die Haut etc. verschieden starke Reizwirkung entfalten. Möglicherweise reizen sie allein schon durch ihre Anwesenheit, gewissermaßen als Fremdkörper („molekulare Reizung"). Zu dieser physikalischen können noch verschiedenartige chemische Wirkungen kommen, deren Natur wir aber vorläufig noch gar nicht übersehen können. Weshalb Senföl z. B. eine so außerordentlich starke Reizwirkung entfaltet, ist uns durchaus unklar (so unklar wie das Zustandekommen der lokalanästhesierenden Wirkung des Kokains, wie der meisten pharmakodynamischen Wirkungen überhaupt).

$\gamma$) Außer den fetten und ätherischen Ölen gibt es noch eine Unzahl in Wasser nicht oder nur wenig löslicher, organischer Flüssigkeiten. Dieselben zeigen in ihren chemischen wie physikalischen Eigenschaften die größten Unterschiede: Kohlenwasserstoffe der Fett- wie Benzolreihe, Alkohole, Aldehyde, Äther, Ester, Halogen-, $NH_2$-, $NO_2$- etc. Substitutionsprodukte der Kohlenwasserstoffe, organische Basen, O-freie Alkaloide etc. etc. — Ob diese Verbindungen leicht oder schwer durch die äußere Haut durchdringen, wird von ihrer Lipoidlöslichkeit, sowie von ihrer Verdampfbarkeit abhängen. Welche Wirkungen die Substanzen nach ihrem Eindringen an den Geweben entfalten, wird bedingt sein durch ihre chemische Konstitution, durch ihre Reaktionsfähigkeit im allgemeinen, wie den, das Protoplasma zusammensetzenden, Verbindungen gegenüber im besonderen. Allgemeine Regeln über die lokalen Wirkungen dieser organischen Flüssigkeiten können wir zurzeit nicht aufstellen. Wir können nur untersuchen, ob Reizwirkung vorhanden ist, sowie feststellen, ob der betreffende Körper gleichzeitig eiweißfällende oder -lösende Eigenschaften, also Ätzwirkung, oder ob er Protoplasmagiftwirkung besitzt. Eine nähere Erklärung der Reizwirkung dürften wir in den wenigsten Fällen geben können; doch dürfte es interessant sein, systematische Untersuchungen an chemisch- bezw. physikalisch-zusammengehörigen Gruppen anzustellen.

---

## B. Methodologischer Teil.

---

A. **Sensible Reizung.** 1. Versuche an bloßgelegten Hautstellen nach GRÜTZNER. Man legt an der gut gereinigten, rasierten Haut des Unterarmes mit scharfem Rasiermesser einige kleine (wenige Millimeter große) oberflächliche Hautwunden an. Auf diese wird mittels feinen Haar-

*) Handbuch der Toxikologie S. 947.

pinsels oder Tropfglases die zu untersuchende Substanz (in feinster Aufschwemmung oder in Lösung) gebracht und konstatiert, ob Schmerz auftritt. Es ist zu beachten, daß Schmerz nicht nur durch chemische Einwirkung des Pharmakons, sondern auch durch physikalische Wirkung (Wasserentziehung durch konzentrierte Salzlösungen etc.) eintreten kann.

2. Versuche am Auge von Versuchstieren. Am bequemsten sind Kaninchen zu verwenden. Vor dem Versuch schneide man rings um das Auge die Haare, insbesondore die größeren starren Fühlhaare ab, weil deren Berührung leicht reflektorischen Lidschluß hervorruft. Man bringt die zu untersuchende Substanz zunächst in festem Zustand in das Auge. Zu diesem Zwecke wird sie möglichst fein gepulvert und mittels eines Haarpinsels ins Auge eingestäubt. Tritt heftige Reizung oder gar Ätzwirkung ein, so stellt man sich verschieden starke Lösungen der Substanz her, und tropft mittels eines Tropfglases je 2 Tropfen in das Auge. Man beginnt zweckmäßig mit der schwächsten Konzentration und steigt, wenn diese ganz wirkungslos ist, allmählich in die Höhe (z. B. von 0,1 % auf 0,5 % bis 1 % etc.). Zweckmäßig ist es, jede neue Konzentration an einem neuen Auge (bezw. Tier) zu prüfen. Man beobachtet beim Kaninchen als sensible Reizwirkungen zunehmenden Grades: Blinzeln — Kneifen (vorübergehend oder anhaltend) — Wischbewegungen — Unruhe, Angst — und bei sehr heftiger Schmerzempfindung Schreien. Man wird selbstverständlich dem Tiere starken Schmerz zu ersparen suchen, oder, falls dies nicht angängig war, sofort ein Lokalanästhetikum anwenden: am besten erst Kokain (2 Proz.) oder Holokain (1 Proz.) zu sofortiger, und darauf Orthoform zu dauernder Schmerzstillung.

3. Versuche an der Mundschleimhaut. Man bringt sich selbst Lösungen, bezw. feinste Aufschwemmungen oder Emulsionen der zu untersuchenden Substanz auf die Lippen oder auf die Zunge, und konstatiert, ob Juckgefühl, Brennen oder Schmerz eintritt. Man beginnt natürlich mit schwachen Lösungen und steigt ganz allmählich auf.

4. Versuche an der unverletzten Haut. Man bringt die Substanz auf die (mit Wasser und Seife) gereinigte Haut, z. B. des Unterarmes, und zwar Flüssigkeiten unverdünnt oder mit einem indifferenten Mittel (Wasser, Öl) gemischt, feste Körper in Lösung (in Wasser, ev. auch in Öl), oder falls der Körper unlöslich ist, in Form von Salbe. Man kann die sensible (wie entzündliche) Reizwirkung begünstigen, wenn man die Flüssigkeit, Salbe etc. in die Haut einreibt. Es werden im allgemeinen nur lipoidlösliche sowie leicht verdampfende Substanzen reizen. Man beobachte, daß die Haut an verschiedenen Körperstellen (z. B. Streck- und Beugeseite des Unterarmes) verschieden derb und daher verschieden empfindlich ist.

B. **Entzündliche Reizung.** 1. Gewebsschädigung. Die entzündungserregenden Körper wirken regelmäßig auf die Gewebszellen schädigend ein. Es muß die Art und Intensität dieser schädigenden Wirkung erforscht werden, d. h. es muß festgestellt werden, ob der betreffende Körper ein Ätzgift oder ein Protoplasmagift darstellt. Es müssen deshalb die, in den betreffenden Kapiteln (II und III) angegebenen, Untersuchungen angestellt werden.

Weiterhin muß die Einwirkung der entzündungserregenden Substanz auf die Gefäße erforscht werden. Man wird zunächst den Einfluß auf die Gefäßweite in derselben Weise, wie bei den Adstringentien geschildert, untersuchen. Histologische Veränderungen an den verschiedenen Teilen der Gefäßwand werden, wie im „Allgemeinen Teile" auseinander-

gesetzt wurde, kaum zu konstatieren sein, sondern sind aus der Transsudation von Plasma, der Diapedese der Leukocyten, und ev. dem Durchtritt von roten Blutkörperchen zu erschließen.

2. Chemotaxis. Für die Gestaltung der Entzündung ist von größtem Einfluß, ob der, die Entzündung verursachende, Körper starke chemotaktische Eigenschaften besitzt oder nicht. Es ist daher die chemotaktische Wirkung der betreffenden Substanz zu untersuchen. Dies geschieht in folgender Weise: Man fertigt sich durch Ausziehen eines dünnen Glasrohres gerade kapillare, oder in der Mitte spindelförmig erweiterte, Glasröhrchen an. Dieselben sterilisiert man und füllt sie unter aseptischen Kautelen mit der zu untersuchenden Substanz (verschieden konzentrierten Lösungen, verdünnter oder unverdünnter Flüssigkeit, Aufschwemmung feinst gepulverter fester Substanz in 0,9 % Kochsalzlösung) und bringt sie unter die Haut oder in die Peritonealhöhle von Kaninchen (oder Fröschen oder anderen Versuchstieren). Zu diesem Zwecke spannt man ein leicht morphinisiertes Kaninchen, den Bauch nach oben, auf ein Kaninchen-Operationsbrett, schert den Bauch und reinigt ihn mit Formalin- oder Sublimatlösung, Alkohol und Äther*). Die Umgebung der Operationsstelle ist mit, in Sublimat oder Formalin getauchter, Leinwand zu bedecken. Man macht nun einen kleinen Längsschnitt (von 1 cm Länge) in der Mittellinie des Bauches und schiebt die Glasröhrchen (je 2 rechts und links) in das lockere Unterhautzellgewebe ein. Will man die Glasröhrchen in die Bauchhöhle einführen, so stößt man in die Linea alba ein Loch oder macht einen ganz kurzen Schnitt und führt die Spindeln (oder auch, mit der zu untersuchenden Substanz getränkte, Hollundermark- oder Schwammstückchen) in die Bauchhöhle ein. Dann näht man mit steriler Seide zu und bedeckt die, mit Alkohol abgetupfte, Haut mit Kollodium oder Traumaticin. Nach 24 oder besser 48 Std. öffnet man und nimmt die Glasröhrchen heraus. Man muß stets am gleichen Tier ein Kontrollröhrchen, mit 0,9 % NaCl-Lösung gefüllt, hinzufügen, um über das Vorhandensein oder Fehlen einer spezifischen positiv- oder negativ-chemotaktischen Wirkung urteilen zu können.

3. Diapedese. Der Untersuchung auf Chemotaxis folgt die Beobachtung der Diapedese. Diese nimmt man in der, in Kap. II bei der Untersuchung der Adstringentien geschilderten, Weise an dem Mesenterium des Frosches oder der Maus vor.

4. Entzündungsversuch am Mesenterium. An dem Mesenterium des Frosches oder der Maus beobachtet man unter dem Mikroskop die Vergesellschaftung der verschiedenen Entzündungssymptome, das allmähliche Zustandekommen des Erscheinungskomplexes „Entzündung". Man hat zu achten auf Veränderungen der Gewebszellen, Veränderungen der Gefäßwand (und eventuell des Gefäßinhaltes), Änderung der Gefäßweite, Änderung der Stromgeschwindigkeit in Arterien, Venen und Kapillaren, Randstellung der weißen Blutkörperchen, Diapedese der Leukocyten und Durchtreten der roten Blutkörperchen.

Man kann naturgemäß immer nur ein gewisses Stadium der Entzündung am bloßgelegten Mesenterium beobachten, weil der Versuch nicht

---

*) Bei allen aseptisch vorzunehmenden Operationen am Tier (insbesondere beim Kaninchen) ist es zweckmäßig, die Operation in einem anderen Raume als das Aufspannen, Scheren und Reinigen vorzunehmen, weil die umherfliegenden Haare die Asepsis leicht illusorisch machen.

über eine gewisse Anzahl Stunden ausgedehnt werden kann (die Zirkulation erlischt, und die Tiere gehen zugrunde). Vor allem wird man den Beginn, die Entwickelung der Entzündung, beobachten. Man kann aber auch den weiteren Verlauf der Entzündung am Mesenterium unter dem Mikroskop studieren, indem man z. B. 6 Tieren (Fröschen oder Mäusen) zu gleicher Zeit die gleiche Menge des entzündungserregenden Körpers in die Bauchhöhle injiziert, und das erste Tier nach 6 Std., das zweite nach 12 Std., das dritte nach 24 Std. etc. etc. untersucht, d. h. das Verhalten der Gewebszellen, der Gefäße, des Exsudates am lebenden Tiere unter dem Mikroskop prüft.

5. Entzündungsversuch am Auge. Das Bild, unter dem eine Entzündung verläuft, ist verschieden je nach dem Ort, an welchem der, die Entzündung erregende, Körper zur Einwirkung gelangt. Man wird daher die Einwirkung eines „Acre“ an möglichst verschiedenartigen Körperstellen studieren. Neben dem Mesenterium kommt in erster Linie in Betracht das Auge (vom Kaninchen), an dem man den ganzen Verlauf der Entzündung ohne besondere Hilfsmittel direkt beobachten kann*). Man operiert mit verschieden konzentrierten Lösungen, bezw. unverdünnten Flüssigkeiten, oder mit festen, fein gepulverten oder in Emulsion gebrachten Substanzen. Die Wirkung von Lösungen bezw. Flüssigkeiten wird im allgemeinen rasch vorübergehen, weil dieselben bald durch Lidschlag und Tränen aus dem Auge entfernt werden, während feine Pulver leicht im unteren Bindehautsack bezw. im inneren Augenwinkel liegen bleiben und dauernde Reizwirkung veranlassen können. Als Symptome der entzündlichen Reizung beobachten wir: Rötung, entweder rasch vorübergehend oder länger (Stunden bis Tage) anhaltend, — Schwellung der Conjunctiva durch Transsudatbildung, — Bildung von eitrigem Sekret durch Ansammlung von ausgewanderten Leukocyten nebst dem Sekret von Tränen- und Schleimdrüsen. — Trübung der Cornea, die bald nach der Applikation des „Acre“ eintritt, ist ein Zeichen von Ätzwirkung (siehe Kap. II); Corneatrübung, die erst nach Tagen auftritt, ist Folge der Entzündung.

6. Entzündungsversuch an bindewebigen Teilen. Entzündung am subkutanen Bindegewebe ruft man durch einfache subkutane Injektion unter die Rücken- oder Bauchhaut von Tieren hervor. Es muß natürlich bei der Injektion unter streng aseptischen Kautelen verfahren werden. Bei dem Entzündungsversuch am subkutanen Gewebe ist besonders auf die Intensität der Leukocytenauswanderung, i. e. auf eventuelle Eiterbildung, zu achten. Eine ganze Anzahl chemischer Substanzen bewirkt „Eiterung ohne Bakterien“. Die Versuche sind stets an verschiedenen Tierarten (Kaninchen und Meerschweinchen einerseits, Hund und Katze andererseits) anzustellen. Der Kanincheneiter ist ein ganz anderer als der Hundeeiter. Der letztere ist flüssig, dem Mencheneiter ähnlich. Der Kanincheneiter dagegen stellt eine zusammenhängende, käsige, niemals flüssige Masse dar. Der gleiche Stoff, der beim Kaninchen kaum nennenswerte Leukocytenauswanderung verursacht, kann beim Hunde lebhafte Eiterung hervorrufen. An bindegewebigen Teilen wird man ferner beobachten, ob die Entzündung zu Nekrose tendiert. Sehr bequem kann man

*) Bei Entzündungsversuchen am Auge wird man immer auf das klassische Werk von Leber „Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten“, Leipzig 1891, zu rekurrieren haben.

dies am Ohr des Kaninchens konstatieren, indem man den zu untersuchenden Körper zwischen die zwei Hautblätter des Ohres injiziert. Zugleich kann man sich hier mit bloßem Auge über die Gefäßinjektion, die Exsudatbildung und über eventuelle Extravasation von roten Blutkörperchen (hämorrhagische Entzündung) orientieren.

7. Entzündungsversuch an Schleimhäuten. Die Entzündung der Schleimhaut des Magendarmkanales wird man durch Verabreichung des „Acre" per os studieren. An der Schleimhaut von Magen und Dünndarm wird man die verschiedenen Grade und Formen der Entzündung: Gefäßinjektion — Gewebsschwellung — Abstoßung von Epithelien mit Leukocytenauswanderung auf die freie Oberfläche („katarrhalische Entzündung") — Hämorrhagie — Geschwürsbildung beobachten. — Will man die Wirkung eines Acre auf Bronchien und Lungen konstatieren, so läßt man dasselbe in Dampfform, oder durch einen Sprayapparat zerstäubt, von dem Tiere einatmen, und zwar durch eine Trachealkanüle, weil sonst kaum in Betracht kommende Mengen in die Lungen gelangen.

8. Entzündungsversuch an serösen Häuten. Sehr instruktiv ist die Beobachtung von Entstehung und Verlauf der Entzündung an serösen Häuten, in Pleura- und Peritonealhöhle. Zur Einführung einer Substanz in die Peritonealhöhle macht man einen ganz kleinen Schnitt in der Mittellinie des Bauches (s. oben), sticht die Linea alba ein, und injiziert die betreffende Substanz in Lösung oder Emulsion mittels abgestumpfter Kanüle. Zwecks Einführung in die Pleurahöhle schert man die Haut auf der rechten Brustseite (man vermeidet die linke Brusthälfte wegen eventueller Einwirkung auf das Herz), macht einen kurzen Hautschnitt in der Richtung des Rippenverlaufes, schiebt in einem Interkostalraum die Muskelbündel stumpf auseinander, durchsticht mit einer stumpf abgeschnittenen Kanüle einer Pravazspritze die Pleura parietalis, und injiziert (alles natürlich unter aseptischen Kautelen). Nach bestimmter Zeit (nach 12, 24, 48 Stunden etc.) tötet man das Tier und untersucht makroskopisch und mikroskopisch — frisch, ohne Zusatzflüssigkeit oder unter Benutzung von Reagentien (Essigsäure, Hämalaunlösung, Argentum nitricum etc.), ev. auf erwärmtem Objektträger — sowie nach Fixierung und Härtung. Wenn man das Acre in feinster Aufschwemmung bezw. Emulsion zur Einwirkung bringt, so bekommt man lauter zirkumskripte kleine Entzündungsherde. Die verschiedenen Formen der Entzündung: seröse, fibrinöse, eitrige, hämorrhagische Entzündung, sind an den Serosen gut zu studieren.

9. Entzündung parenchymatöser Drüsen vom Drüsenausführungsgang her. Es kann theoretisch interessant erscheinen, einen Entzündung-erregenden Körper auf die Zellen parenchymatöser Organe einwirken zu lassen, und zwar direkt, ohne Vermittelung der Gefäße bezw. Kapillarwände (s. „Allg. Teil"). Dies kann man an Leber und Niere erreichen, wenn man den betreffenden Körper in den Ductus choledochus bezw. Ureter injiziert. Über das Verfahren siehe Kapitel III p. 200.

10. Entzündung von dem Gefäßsystem aus. Man kann schließlich die Absicht hegen, die Entzündung eines Organs, eines Gliedes (Ohr, Extremität) vom Blutwege aus herbeizuführen. Zu diesem Zweck kann man entweder in die zuführende Arterie, oder in die abführende Vene injizieren. In vielen Fällen (z. B. zwecks Entzündung des Kaninchenohres) wird es zweckmäßig sein, von der Vene aus (peripherwärts) zu injizieren, und dann die abführende Hauptvene eine Zeit lang abgeklemmt

zu halten, weil man auf diese Weise eine längere Einwirkung des chemischen Körpers auf die Gefäßwand bezw. das Organ erzielt.

---

## C. Spezieller Teil.

### 1. Das Verhalten der Gefäße bei der Entzündung.

Von den vier Kardinalsymptomen der Entzündung: Rubor, Tumor, Calor, Dolor, werden der Rubor wie der Calor durch abnorm starke Füllung der Gefäße des Entzündungsgebietes bedingt. Man nahm früher an, daß der Calor, die Entzündungswärme, durch gesteigerte Wärmeproduktion im Entzündungsherd gebildet werde. Dem war aber bereits Hunter entgegengetreten. Hunter war der erste, der Experimente über Entzündung anstellte. Seine Beobachtungen sind von äußerster Schärfe, ihre Resultate heute noch gültig. Nach Hunter ist die Entzündung ein aktiver, oft heilsamer Prozeß. Entzündung ist nach ihm aktive Kongestion, verbunden mit anatomischer Veränderung des Gewebes und mit Austritt von „koagulabler Lymphe“ aus dem Blut, die sich eventuell später organisieren kann. Der Calor ist abhängig von dem Rubor, d. h. er ist bedingt durch Zuströmen von wärmerem Blut aus dem Körperinneren; die Temperatur in dem Entzündungsherd ist nie höher als in den Eingeweiden. Hunter bediente sich zu seinen Temperaturmessungen des Thermometers. Er fand bei einem Menschen, dem er gleich nach der operativen Eröffnung einer Hydrocele ein Thermometer in die Höhle der Scheidenhaut des Hodens eingeführt hatte, eine Temperatur von 33,3° C; hierauf am nächsten Tage, nachdem Entzündung eingetreten war, 37,08° C — also weniger als im After. Bei Tieren (Hunden, Eseln) fand er bei künstlich erzeugten Entzündungen der Pleura, der Scheide, des Peritoneums, des Rectums, des Hinterbackens, in dem Entzündungsherd niemals Werte, die über die der tief gelegenen inneren Teile hinausging. Er stellte daher den Satz auf, daß eine örtliche Entzündung die Wärme eines Teiles nicht über die Temperatur zu erhöhen vermag, die man an der Quelle der Zirkulation findet. Dieser Satz besteht noch heute zu Recht. Es sind seit Hunter eine große Anzahl von Temperaturmessungen in Entzündungsherden angestellt worden, teils mit Thermometern, teils auf thermoelektrischem Wege. Die letztere Messungsart ist bei weitem vorzuziehen, weil man mittels der Thermonadeln die Temperatur in tiefer gelegenen Teilen messen kann, ohne die, über denselben liegenden, Decken eröffnen zu müssen. Je genauer und mit je größeren Kautelen die Messungen durchgeführt worden sind, um so sicherer hat sich der Satz bestätigt, daß die Temperatur im Entzündungsherde nie die Temperatur im Herzen übersteigt oder auch nur erreicht*).

Der Rubor, die Entzündungsröte, ist dasjenige Symptom, das bei der Entzündung am frühesten in die Erscheinung tritt. Die Entzündungsröte, wie sie jede Entzündung (äußerlich wahrnehmbar allerdings nur die

*) Die ältere Literatur ist bei v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung, p. 200 ff., angegeben. Neuere, sorgfältige Messungen mittels der thermoelektrischen Methode stammen von Maximow[17]).

akute Entzündung oberflächlicher Teile) einleitet, wird hervorgerufen durch eine aktive Erweiterung der zuführenden Blutgefäße. Dies lehrt ohne weiteres die direkte, unbefangene Beobachtung*). Beobachten wir eine oberflächliche Entzündung an der äußeren Haut oder an einer Schleimhaut des Menschen zur Zeit, wo der Prozeß noch deutlich als ein akuter erscheint, so präsentieren sich die sichtbaren Teile des Entzündungsgebietes in einer hell scharlachroten Färbung, in der Farbe der aktiven Kongestion, ganz ebenso wie nach Anwendung von Reizmitteln, welche arterielle Hyperämie (ohne Entzündung) erzeugen, wie auch z. B. nach Sympathicusdurchschneidung am Kaninchenohr. Dieser Farbenton dauert, solange die Entzündung sich auf ihrer Höhe befindet; erst mit dem Nachlaß treten bläuliche Nüancen zutage. Während des floriden Stadiums des Prozesses bewirkt die künstliche Anwendung der Kälte (z. B. des Eisbeutels), welche sonst an blutreichen äußeren Körperteilen der Rötung so energisch einen blauen, sogenannten lividen Ton gibt, an einem stark entzündeten Teile keine nennenswerte Nüancierung der Farbe. — So verhält sich die Rötung bei den akuten Exanthemen, dem oberflächlichen Hauterysipel, den Hautentzündungen, welche auf Irritantien folgen, an Frostbeulen, oberflächlichen Hautverbrennungen, ferner die Rötung bei den akuten Entzündungen der Conjunctiva, der Mundhöhle, der Scheidenschleimhaut. Entzündete Organe, welche in Höhlen eingeschlossen sind und gelegentlich bloßgelegt werden, wie der Hoden bei der Radikaloperation der Hydrocele, bieten an ihren Hüllen dieselbe Scharlachröte. Ausnahmen hiervon kommen in dem akuten Stadium der Entzündung nur dann vor, wenn Komplikationen nachweisbar sind, wenn Abschnürungen oder andere Momente, die den Venenstrom behindern, existieren. So kann auch an den äußeren Hautdecken durch einen tief liegenden, im subkutanen Gewebe eingebetteten, Entzündungsherd eine mehr bläuliche Färbung da, wo die Haut stark emporgehoben ist, sich darstellen, indem durch die starke Spannung, namentlich aber durch einen, auf die subkutanen Venenstämmchen einwirkenden, Druck venöse Stauung neben der entzündlichen Hyperämie veranlaßt wird. — In gleicher Weise wie am Menschen, hat man in zahllosen Experimenten am Tier, an dem Kaninchenohr, der Pia mater, dem Peritoneum etc., zur Zeit, wo das betreffende Organ alle charakteristischen Kennzeichen der akuten Entzündung darbot, scharlachrote Färbung des hyperämischen Organes konstatiert.

Aus der Tatsache, daß die Rötung in den entzündeten Teilen die Farbe des arteriellen Blutes besitzt, hat schon Hunter geschlossen, daß die Passage von den dilatierten Arterien zu den Venen rascher geworden ist: die Strömung in den erweiterten Gefäßen ist, im Beginne der Entzündung wenigstens, beschleunigt. Dieser Satz wird durch folgende Tatsachen erwiesen: Ein selbst geringfügiger Einschnitt in das entzündete Gewebe liefert einen ungleich stärkeren Bluterguß als an nicht entzündetem: der Zustrom hat also in dem entzündeten Teile wesentlich zugenommen. Blutegel entziehen der entzündeten Haut ein Blut, welches deutlich heller ist als das gleichzeitig von gesunder Hautstelle entzogene (Hunter). Die kleinen Arterien eines entzündeten Gliedes, z. B. eines Fingers, welche unter normalen Verhältnissen nicht pulsieren und daher nicht fühlbar sind, bieten, wenn eine Entzündung (ein Panaritium oder eine Nagelentzündung) aufgetreten ist, oft deutliche Pulsationen dar. Die größeren Arterien,

*) Vergl. v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie p. 212 ff.

die Radialis und Ulnaris, pulsieren stärker an der Hand, deren Finger entzündet sind, als an der anderen. Werden die Arterien eines entzündeten Teiles angeschnitten, so ergießen sie mehr Blut; sie spritzen ferner viel weiter als an nicht entzündeten Teilen. Die Arterien sind also offenbar dilatiert und führen in der Zeiteinheit eine ungleich größere Blutmenge als normal. — LAWRENCE machte an Individuen, deren eine Hand sich in heftiger Entzündung befand, an beiden Armen gleichzeitig eine Venäsektion: das Blut strömte aus der Vene der kranken Seite doppelt bis dreimal so schnell aus wie auf der gesunden Seite. — Wird der Druck, welcher eine entzündete Stelle der menschlichen Haut anämisch machte, aufgehoben, so kehrt schleunigst, schon im Moment des Nachlassens, die Scharlachröte wieder zurück. — Aus allen diesen Tatsachen ergibt sich, daß es sich bei der Entzündungsröte im Beginn einer akuten Entzündung um aktive Hyperämie mit Beschleunigung des Blutstromes handelt. Dies hatte schon HUNTER betont, der die Entzündungsröte direkt mit der Schamröte oder der Röte nach Reiben der Haut verglich.

Demgegenüber hat nun COHNHEIM auf das nachdrücklichste hervorgehoben, daß für den entzündlichen Prozeß, und zwar auch für die ganz akute Entzündung, Verlangsamung der Blutströmung in erweiterten Gefäßen charakteristisch sei. COHNHEIM stellte seine Beobachtungen an dem künstlich gereizten Mesenterium bezw. der Zunge vom Frosch (an durch Kurarisierung immobilisierten Tieren) an. Die Schilderung des berühmten COHNHEIMschen Entzündungsversuches (Entzündung durch Liegen an der Luft) lautet folgendermaßen*): „Das erste, was man an den bloßliegenden Gefäßen eintreten sieht, ist eine Erweiterung derselben; und zwar dilatieren sich zunächst die Arterien, demnächst die Venen, am wenigsten die Kapillaren. Mit der Erweiterung, die allmählich sich entwickelt, im Zeitraum von 15—20 Minuten aber gewöhnlich schon ein beträchtliches Maß, öfters mehr als das Doppelte des ursprünglichen Durchmessers zu erreichen pflegt, beginnt dann im Mesenterium alsbald eine Beschleunigung der Blutbewegung, am auffälligsten wieder in den Arterien, jedoch erheblich genug auch in den Venen und Kapillaren. Doch hält die Beschleunigung des Blutstromes niemals lange an, sondern früher oder später, nach einer halben oder ganzen Stunde, zuweilen erst nach längerer Zeit, macht dieselbe ganz konstant einer ausgesprochenen Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit Platz, welche mehr oder weniger unter das normale Maß hinuntergeht und fortan nicht mehr verschwindet, solange die Gefäße in ihrer exponierten Lage verbleiben. — Dies der Hergang bei dem Mesenteriumversuch. In der Zungenwunde fehlt öfters die Beschleunigung ganz; und von vornherein gesellt sich zu der Erweiterung, Hand in Hand mit ihr sich entwickelnd, die Stromverlangsamung. — Ist es bis dahin gekommen, so sieht man alle Gefäße sehr weit: eine Menge Kapillaren sind deutlich, die vorher kaum wahrgenommen werden konnten, in den Arterien ist bis in die kleinsten Verzweigungen hinein die Pulsation ungemein auffällig, dabei die Strömung überall langsamer als in der Norm, so daß es mühelos gelingt, nicht bloß in den Kapillaren, sondern auch in den Venen, ja während der Diastole selbst in den Arterien, die einzelnen Blutkörperchen zu erkennen."

---

*) COHNHEIM, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, II. Aufl., I. Bd., p. 237 f.

Nach COHNHEIM folgt also der anfänglichen Beschleunigung sehr bald — spätestens nach Stunden — auch bei der akutesten Entzündung Verlangsamung des Blutstromes. Gegen den COHNHEIMschen Versuch wendet nun v. RECKLINGHAUSEN folgendes ein*): „Die Bedingungen des COHNHEIMschen Experimentes sind keineswegs, wie man gewöhnlich meint, die einfachsten, sondern viel komplizierter als bei den Entzündungsversuchen an der Schwimmhaut oder am Kaninchenohr. Die großen Komplikationen liegen 1) in der starken Verdunstung an der, in großer Fläche der Luft exponierten, so dünnen Membran; 2) in den Darmkontraktionen, welche auch das Stromgebiet der Sektoren des Mesenteriums stark beeinflussen; 3) in der kolossalen Hyperämie, welche die Bauchorgane befällt, und die, neben der Kurarewirkung und der Reizung der Nerven (GOLTZscher Klopfversuch), die Herzleistung und damit die Stromkraft und den Blutdruck herabsetzt; 4) in der häufigen Stasenbildung in der Darmwandung wie im Mesenterium. Sicherlich konkurrieren also mehrfache Momente, um im Laufe von Stunden in den erweiterten Gefäßgebieten des Mesenteriums die Strömung, welche zunächst enorm beschleunigt war, zu verlangsamen; auch in der Beobachtung an der umgeschlagenen, mächtig gedehnten und verletzten, Froschzunge kommt es zu ähnlichen Komplikationen“. v. RECKLINGHAUSEN schließt: „Sicherlich ist es zu weit gegangen, wenn COHNHEIM die, unter diesen Verhältnissen beobachtete, relativ verlangsamte, Blutströmung als den Typus der entzündlichen Zirkulationsstörung überhaupt hinstellt.“

Die v. RECKLINGHAUSENschen Einwände sind sicherlich berechtigt. Wer zahlreiche Zirkulationsversuche am Froschmesenterium angestellt hat, weiß, wie schwierig es ist, die Blutströmung durch viele Stunden ungestört zu erhalten (vgl. Kap. II, p. 127). Aber es ist wohl selbstverständlich, daß ein so glänzender Experimentator wie COHNHEIM diese Schwierigkeiten mit in Rechnung gezogen hat. Er stellt mit aller Bestimmtheit den Satz auf, daß in den entzündlich gereizten Geweben die Blutströmung regelmäßig verlangsamt sei. Dieser Satz (der, wie wir zugeben müssen, nicht scharf bewiesen ist: denn exakte Messungen der Geschwindigkeit haben bisher nicht stattgefunden) ist derzeit allgemein anerkannt, und ist in alle Lehrbücher der allgemeinen Pathologie etc. übergegangen. ZIEGLER schreibt**): „Es pflegt sich zunächst eine kongestive Hyperämie, bei welcher das Blut durch das erweiterte Strombett mit erhöhter Geschwindigkeit fließt, einzustellen. Nach kurzer Zeit tritt indessen wieder eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit ein, welche zu einer Verlangsamung des Blutstromes führt. Obschon die ersten Störungen der Zirkulation, welche in der kongestiven Hyperämie ihren Ausdruck finden, sehr häufig der entzündlichen Exsudation vorausgehen, so bilden sie doch keinen wesentlichen Bestandteil der Entzündung und treten auch sehr häufig auf, ohne daß eine entzündliche Exsudation ihnen nachfolgt. Die für die Entzündung charakteristische Zirkulationsstörung ist erst dann gegeben, wenn die Stromverlangsamung und die pathologische Exsudation aus den Gefäßen sich einstellen“. RIBBERT gibt folgende Darstellung***): „Ruft man an einem durchsichtigen lebenden Teile (ausgebreitete Zunge des Frosches, Mesenterium von Warmblütern) durch irgend einen chemischen oder physikalischen Eingriff eine Entzündung hervor, die sich am Mesenterium schon unter der Einwirkung der

*) l. c. p. 215.
**) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, X. Aufl., p. 337 f.
***) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, p. 414 ff.

Luft einstellt, so sind die ersten, unserer Beobachtung sich aufdrängenden, Erscheinungen am Gefäßapparat wahrzunehmen. Es entsteht eine Blutüberfüllung, eine Hyperämie des entzündeten Gewebes. Gewöhnlich ist sie zunächst mit einer Erweiterung der Arterien und einer Beschleunigung des Blutstromes verbunden, aber diese Vorgänge sind für die Entzündung nicht eigentlich charakteristisch. Sehr bald machen sie einer Stromverlangsamung als einem wesentlichen Merkmale Platz. Die Hyperämie bleibt oder nimmt zu; die Kapillaren und Venen sind beträchtlich dilatiert. Man sieht in Geweben, die in der Norm nicht sehr blutreich sind, weit mehr Gefäße als sonst, weil auch diejenigen gefüllt sind, durch welche vorher hauptsächlich Plasma oder doch nur hier und da ein rotes Blutkörperchen hindurchfloß. Aber das Blut strömt langsam und außerdem nicht gleichmäßig. Es steht in einzelnen Abschnitten vorübergehend oder für längere Zeit still und bietet die Erscheinungen der Stase." — „Eine Folge der Hyperämie ist der Rubor. Die Rötung ist gewöhnlich von heller Farbe. Nun haben wir aber erfahren, daß sie mit Stromverlangsamung und Stase einhergeht. Daher sollten wir, weil das Blut unter diesen Verhältnissen im Kapillargebiet mehr Sauerstoff als sonst abgibt, eine dunklere Färbung erwarten. Aber wir sehen eben oft das Zentrum des Entzündungsherdes nicht, weil es von einer Randzone umgeben wird, in welcher der Prozeß weniger hochgradig ist, und in welcher der Blutstrom die Beschleunigung beibehält, die anfangs auch im entzündeten Bezirke selbst vorhanden war. Dieses periphere Gebiet muß daher hellrot erscheinen. Haben wir es nun z. B. mit einer Entzündung in der Tiefe der Haut zu tun, so fällt uns die zwischen ihr und der Epidermis befindliche hellrote Zone ins Auge. Je mehr aber der Herd nach oben rückt und dem Epithel sich nähert, um so mehr kommt seine venöse Farbe zur Geltung, weil die helle Peripherie immer dünner wird und schließlich ganz verschwindet. An den sogenannten Furunkeln der Haut sieht man kurz vor dem Durchbruch eine dunkelblaurote Färbung."

Ribbert erwähnt, daß man bei dem Entzündungsversuch am Mesenterium sehr häufig Stasen beobachtet. Cohnheim hatte zuerst auf das Vorkommen derselben bei der Entzündung hingewiesen. Manche Autoren haben aber der Stase eine zu große Bedeutung beigelegt, in ihr ein wesentliches Merkmal der Entzündung gesehen. v. Recklinhausen schreibt hierüber folgendes*): „Wenn Nekrosen und Gewebsschmelzungen eintreten, muß zu irgend einer Zeit der Entzündung ein Stillstand des Blutes in den Gefäßen dieser abgetöteten Teile auftreten. Hier ist also die Stase und die, in ihrer unmittelbaren Nähe Platz greifende, Verlangsamung der Strömung ein richtiges Teilglied der entzündlichen Zirkulationsstörung; sie ist sogar in denjenigen Fällen, in welchen die, Stase erzeugenden, Agentien die ganze Störung veranlassen, das primäre Moment, zu welchem sich die arterielle Kongestion wie die Wirkung zur Ursache verhält. Es gibt aber, namentlich an der äußeren Haut und den Schleimhäuten, leichtere, richtige Entzündungen aus der großen Reihe der gewöhnlichen Exantheme und der Katarrhe sicher ohne jede Stase; mindestens fehlen uns hier bis jetzt alle tatsächlichen Anhaltspunkte, um auf die Existenz einer Stase oder auch nur einer Verlangsamung der Blutströmung zu schließen. Ferner kennen wir Stasen, namentlich experimentell erzeugte, welche gelöst werden, ohne daß Entzündung aufträte, so z. B. die Stase bei hochgradiger venöser Stauung, welche nicht über

*) l. c., p. 217.

24 Stunden gewährt hat. Wir erzeugen beim Frosch Stasen durch Mittel, welche, wie z. B. Zucker, beim Menschen in keiner Dosis weder auf der Schleimhaut noch an der äußeren Haut irgend etwas, was den Namen Entzündung verdiente, hervorrufen; auch kennen wir beim Menschen Verstopfungen von Kapillaren, z. B. durch Fett (Lipämie), welche sicher tagelang währen, aber dennoch schwinden können, ohne daß auch nur Spuren von einer Entzündung aufzutreten brauchen. Eine Stase oder auch eine Verlangsamung der Strömung kommt durch Kontraktion der Arterien in den Entzündungsbezirken wohl zeitweilig zustande, aber gewiß nicht regelmäßig. Sie kann folglich nicht eine allgemeine und prinzipielle, sondern nur eine akzidentelle oder sekundäre Bedeutung haben."

Die mannigfachen Widersprüche bezüglich der Blutströmung bei der Entzündung dürften sich in folgender Weise vereinen lassen. Wir haben bei der entzündlichen Reizung zwei Zonen zu unterscheiden: erstens den Bezirk, auf den das schädigende Agens unmittelbar einwirkt, und zweitens die nächste Umgebung dieses Bezirkes. Die Rötung bleibt nie auf den ersten Bezirk beschränkt; sie erstreckt sich stets auch auf die Umgebung. Reizt man das Zentrum der Cornea entzündlich, d. h. bringt man ihr eine mechanische, thermische oder chemische Schädigung, und zwar streng auf die Mitte lokalisiert, bei, so entsteht eine Hyperämie in den Gefäßen der Conjunctiva, wiewohl nichts von dem schädigenden Agens bis zu derselben vorgedrungen ist. Es liegt nun gar kein Grund vor, in den erweiterten Konjunktivalgefäßen eine Verlangsamung der Blutströmung anzunehmen, und ist eine solche tatsächlich auch nicht vorhanden. Die Hyperämie ist eine aktive, arterielle; die Rötung ist dementsprechend hell, die Farbe der injizierten Conjunctiva scharlachrot. Der Entzündungsversuch an der Cornea lehrt uns auch, wodurch die entzündliche Kongestion, die fast jede Entzündung, wenigstens jede akute Entzündung, einleitet, zustande kommt. Die Hyperämie infolge des Entzündungsreizes ist ein reflektorischer Prozeß; sie erfolgt durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen in dem, von der primären Schädigung getroffenen, Gebiet. Wo keine sensiblen Nerven vorhanden sind, kommt auch keine Kongestion zustande. Daher bleibt die Hyperämie der umgebenden Gewebe aus, wenn der nervenlose Knorpel von einem Reiz getroffen wird. Der Reflexweg geht im allgemeinen von den sensiblen Nervenendigungen über die spinalen Zentren zu den vasomotorischen Nerven. Aber auch nach Ausschaltung des Rückenmarks tritt die entzündliche Kongestion auf einen Entzündungsreiz prompt in die Erscheinung. An vollständig gelähmten Extremitäten des Menschen kommen und gehen beschränkte Entzündungen ganz in derselben Art und Weise, wie zur Zeit der normalen Innervation. Bei Tieren erzeugen wir auch nach der Durchschneidung der Nervenstämme durch die Anwendung von Irritantien die Entzündungsröte am Kaninchenohr (Cohnheim, Samuel), an der Froschschwimmhaut (W. Jones, Salviotti) in unveränderter Stärke. Hier sind zwar die spinalen Gefäßnervenzentren ausgeschlossen; wir wissen aber, daß die Gefäße (sicher die Arterien, wahrscheinlich auch die Venen) ihre vollständigen peripheren Reflexapparate haben. Die, in der Arterienwand reichlich verbreiteten, Ganglienzellen übernehmen dann die reflexvermittelnde Tätigkeit der spinalen Apparate. — Es fragt sich nun, auf welche Weise die entzündliche Hyperämie zustande kommt: ob durch (reflektorische) Erregung der Dilatatoren oder durch (reflektorische) Hemmung der Konstriktoren. Diese, theoretisch gewiß außerordentlich wichtige, Frage vermögen wir zur Zeit nicht mit Sicherheit zu beantworten. Näheres über vaso-

motorische Reflexe wird in dem Kapitel „Gefäßsystem" mitgeteilt werden. — Ob nun die Erweiterung durch Reizung von Vasodilatatoren oder durch Lähmung von Vasokonstriktoren herbeigeführt wird, die Strömung in den erweiterten Gefäßen muß, da die vis a tergo die gleiche bleibt, beschleunigt sein. Daher zeigt auch nach der übereinstimmenden Meinung aller der periphere Entzündungshof scharlachrote Farbe. Warum ist nun in dem zentralen Teile des Entzündungsherdes die Strömung nicht auch beschleunigt, im Gegenteil vielmehr verlangsamt? Der zentrale Teil des Entzündungsbezirkes ist derjenige, in dem der Entzündungsreiz unmittelbar eingewirkt hat. Der Entzündungsreiz ist aber immer ein schädigendes Agens. Von demselben werden Gewebszellen wie Gefäßwände gleichmäßig getroffen. Die Veränderung der Gefäßwände wird sinnfällig, wenn das, Entzündung hervorrufende, Mittel ein, Eiweiß stark verändernder, Körper ist (Säure, Alkali, Schwermetallsalz, Phenol etc.). Dann wird das Gefäß in allen seinen Teilen gründlich verändert: es wird zum starren Rohr oder umgekehrt zum nachgiebigen, leicht ausdehnbaren Schlauch etc. Durch andere Schädigungen (Hitze, Kälte) werden hauptsächlich die muskulären Elemente der Gefäßwand angegriffen. Bei der Einwirkung sehr vieler Entzündungsursachen ist eine chemische oder physikalische Änderung der Gefäßwand mit unseren optischen (mikroskopischen, färberischen) Hilfsmitteln nicht direkt zu erweisen. Sie ist aber doch mit Sicherheit aus der gestörten Funktion der Gefäßwand: aus ihrer Durchlässigkeit für Plasma und körperliche Blutelemente, zu erschließen. Es ist also die Alteration der Gefäßwand, die die Verlangsamung der Blutströmung in dem, von der Entzündungsnoxe direkt betroffenen, Teile erklärt: die vermehrte Reibung an der Gefäßinnenwand wirkt der Strombeschleunigung infolge der Gefäßerweiterung entgegen, überkompensiert sogar dieselbe, so daß an Stelle der Beschleunigung Verlangsamung resultiert.

Die Gefäßerweiterung im Zentrum des Entzündungsherdes ist, ebenso wie die Hyperämie im peripheren Entzündungshof, hauptsächlich reflektorisch bedingt. Es kommen hier aber noch weitere Momente für die Erweiterung der Gefäße in Betracht. Früher hatte man zur Erklärung der Hyperämie und der Stromverlangsamung (bezw. Stase) die sogenannte Attraktionstheorie aufgestellt*). Wie eine Anziehungskraft zwischen den toten Körpern wirksam sei, so gebe es auch eine gegenseitige vitale Attraktion von Gewebe und Blut. Bei der Entzündung sei die Anziehung der Gewebe auf das Blut gesteigert; dies erkläre die Entzündungshyperämie. Es werde aber zugleich infolge der gesteigerten Anziehung das Blut an den Gefäßen zurückgehalten; eine Fixation oder, wie der Kunstausdruck lautete, eine „Determination des Blutes" in dem betroffenen Organ finde statt. — Später setzte man an die Stelle der Attraktion von Blut und Gewebe eine gesteigerte Adhäsion der Blutkörperchen an der Wand, ein Festhaften jener mittels Zacken (Boerhave), oder auch eine vermehrte Adhäsion der Blutkörperchen aneinander. Man sprach ferner davon, daß die roten Blutkörperchen eine Klebrigkeit, die normalerweise nur den weißen Blutkörperchen zu eigen sei, bekämen. Magendie und Poiseuille bildeten die Vorstellung aus, daß das Blutplasma konzentrierter und zäher werde, und daß durch diese inspissatio sanguinis die Reibung der Flüssigkeit und die Widerstände im Kapillargebiet wüchsen. Andere suchten die Gründe der verzögerten

*) Vergl. v. Recklinghausen l. c., p. 208.

Strömung in einer Vermehrung des Fibrins, „Hyperinose" (F. SIMON), oder auch in einer veränderten Qualität des Fibrins (ROKITANSKY); ja CRUVEILHIER bezeichnete die Blutveränderung bei der Entzündung als richtige Gerinnung („Kapillarphlebitis" CRUVEILHIERS). Ein Vertreter der Attraktionstheorie war in gewissem Sinne R. VIRCHOW. Nach VIRCHOW ist das Wesentliche bei der Entzündung die Veränderung der Gewebszellen. Diese befänden sich bei der „entzündlichen Reizung" in einem Zustand der gesteigerten Lebensenergie. Die gesteigerten Umsetzungen erforderten einen vermehrten Zustrom von Nährmaterial: hieraus erkläre sich die Hyperämie bei der Entzündung. Es ist aber nicht abzusehen, wie die Steigerung des Zustromes anders in die Wege geleitet werden sollte, als auf reflektorischem Wege. Die Hyperämie tritt so frühzeitig auf, sie bildet bei der Untersuchung so unbedingt das erste sichtbare Phänomen, sie folgt der Einwirkung von mechanischen, thermischen, chemischen Eingriffen selbst leichterer Art so unmittelbar nach, daß an ihrem Zustandekommen auf reflektorischem Wege nicht zu zweifeln ist. Im Zentrum des Entzündungsherdes kann aber die Gefäßerweiterung durch andere Momente mitbedingt sein. Die Gefäße: Arterien, Venen und Kapillaren, können infolge der entzündlichen Schädigung ihren Tonus verloren haben. Die Ursache hierfür kann in chemischen oder auch nur funktionellen Veränderungen (Lähmung der muskulösen oder der nervösen Apparate) liegen. Die Lähmung kann eine vollständige oder eine teilweise sein. Daß die Gefäßwand ihren Tonus verloren hat, erkennt man daraus, daß sie sich auf gewisse Reize (Kälte, mechanische, elektrische Reizung, Anwendung von Adstringentien) weniger prompt oder weniger vollkommen als in der Norm zusammenzieht. — Die Kapillaren besitzen nicht, wie die Arterien und Venen, eine elastische bezw. muskulöse Wand. Zwar stellen die sie zusammensetzenden Endothelzellen nicht, wie man früher meinte, unveränderliche flache Schuppen von sehr geringer Vitalität dar. Sie besitzen vielmehr eine ganz ausgesprochene Lebensenergie. STRICKER erhielt durch elektrische und chemische Reizung Kontraktionen des Zelleibs der Endothelien, und wir werden später sehen, daß die Gefäßendothelien — im entzündlichen Zustand wenigstens — Bewegungen zeigen und phagocytäre Tätigkeit entfalten können. Immerhin stellen die Kapillaren weiche, leicht dehnbare Röhren dar. In gesunden Organen wird dem, auf ihrer Innenfläche lastenden, (Blut-) Drucke durch die Spannung des, zwischen den Blut- und Lymphgefäßen ausgebreiteten, Gewebes das Gleichgewicht gehalten (LANDERER [19])). Durch entzündliche Noxen wird das Gewebe geschädigt, die Spannung in ihm herabgesetzt. Die Folge davon ist, daß die wenig widerstandsfähigen Kapillaren durch den Druck des, ihnen jetzt besonders reichlich zuströmenden, Blutes ausgedehnt und mit Blut überfüllt werden. Da durch die entzündliche Noxe auch gleichzeitig die Endothelzellen gereizt werden, nimmt die Reibung des Blutes an ihnen zu, und an Stelle von Beschleunigung entsteht Verlangsamung des Blutstromes. — Die Spannung des Gewebes braucht übrigens bei der Entzündung nicht immer herabgesetzt zu sein. Bei reichlichem Austritt von Plasma und Exsudatzellen in nicht zu weitmaschiges Gewebe kann der Druck in dem Entzündungsherd und seiner nächsten Umgebung ganz beträchtlich zunehmen. Dies ist z. B. bei einem heißen Abscess der Haut sicher der Fall. Durch die Schwellung des entzündeten Gewebes kann ein Druck auf die Kapillaren und abführenden Venen ausgeübt werden (während die dickwandigen Arterien ihm besser widerstehen),

und dadurch kann starke Verlangsamung des Blutstromes in dem entzündeten Teil erzeugt werden.

Interessante Versuche über das Verhalten der Gefäße bei der Entzündung hat SAMUEL[20, 21]) angestellt. Nach SAMUEL ist das Entscheidende für die Entzündung nicht die primäre Gewebsläsion, sondern die, an diese sich anschließenden, spezifisch entzündlichen, Vorgänge an den Zirkulationsorganen. Diese Vorgänge sind eigenartiger Natur. Kein anderer Vorgang an den Gefäßen kann einen, der Entzündung ähnlichen, Zustand erzeugen. Der Entzündung äußerlich ähnlich ist venöse Stauung, kombiniert mit arterieller Hyperämie: denn auch hier kommt es zu Transsudation; aber das Transsudat ist ärmer an Eiweiß und Leukocyten und reicher an roten Blutkörperchen. — SAMUEL erzeugte Entzündung des Kaninchenohres durch Verbrühung mit warmem Wasser. Er brachte das obere Drittel des Ohres auf 3 Min. in ein 54° C warmes Bad: dies genügte, um eine typisch verlaufende Entzündung mit reichlicher Exsudation hervorzurufen*). Unmittelbar nach der Herausnahme der Ohrspitze aus dem warmen Wasser beginnt die Entzündung mit ausgeprägtem Entzündungsrubor. Dieser ist ein eigentümlicher, nur der Entzündung zugehöriger. Der Entzündungsherd zeigt eine ganz allgemeine, gleichmäßige Röte. Der Arterienstamm ist dauernd erweitert, stark injiziert. Die Erweiterung geht meist sofort über die nach Sympathicusdurchschneidung hinaus. Die rhythmischen Dilatationen und Kontraktionen der Arterie, wie sie sich am normalen Ohre finden, haben im Bereich des Entzündungsherdes völlig aufgehört. Auch die Venen, bis zu den kleinsten Venulae herab, sind sichtlich dilatiert. Außerdem ist eine allgemeine, diffuse Kapillarhyperämie eingetreten, wodurch zahllose, bisher völlig unsichtbare Kapillaren gefüllt werden. Diese gleichmäßige Kapillarinjektion ist ein charakteristisches Merkmal des Entzündungsrubors. Die arterielle Kongestion vermag weder allein noch selbst mit der venösen Stauung vereint eine solche Erweiterung der Kapillaren zu erzielen. Diese entzündliche Erweiterung ist auf eine direkte Elastizitätsverminderung der Kapillarwände zurückzuführen. Durch die Gleichmäßigkeit und helle Röte des Rubor unterscheidet sich der Entzündungsherd schon makroskopisch von der Kombination: Sympathicuslähmung und venöse Stauung, die den ähnlichsten äußeren Effekt hervorruft. Sticht man Arterien und Venen eines bloß kongestionierten Ohres an, so fließt reichlich Blut; sticht man aber zwischen den sichtbaren Gefäßen das blasse, kapillarhaltige Parenchym an, so kann man dasselbe an den verschiedensten Stellen durchlöchern, ohne daß auch nur ein Blutstropfen kommt. Aus dem frisch entzündeten Ohre jedoch kommt nicht bloß beim Anstich von Arterien und Venen ein reichlicher Blutaustritt, sondern auch ein nicht unerheblicher aus den perforierten Kapillaren. An den Entzündungsrubor schließt sich sehr bald der Entzündungstumor (s. später). Derselbe ist bedingt durch Austritt von massenhaftem Serum und von einer mäßigen Zahl Leukocyten aus den Gefäßen. Den Höhepunkt erreichen die Entzündungserscheinungen 18—24 Stunden nach der Verbrühung. Das ganze Ohr ist geschwellt; von dem oberen Drittel, dem „Entzündungsherd", hat sich das Ödem nach abwärts, in den „Entzündungshof", fortgepflanzt, in welchem die Arterien und Venen stark erweitert und blutgefüllt sind, während die

*) Vgl. SAMUEL: „Entzündung" in LUBARSCH-OSTERTAG: „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie" I. Bd., 2. Abt., p. 72 ff.

Kapillaren nicht die gleichmäßige Füllung wie im Entzündungsherde aufweisen. Das Ohr ist sehr schmerzhaft; die Temperatur ist bedeutend gesteigert (39,6° C). Nach 36 Stunden (vom Beginn der Entzündung gerechnet) beginnen die Erscheinungen, zunächst im Entzündungshof, abzunehmen. Die Arteria auricularis verengert sich; sie zeigt jetzt wieder rhythmische Kontraktionen und Dilatationen. Die großen Venen nehmen zunächst an der Kontraktion der Arterie noch nicht teil, sondern bleiben noch erweitert. Nach Ablauf des dritten Tages ist im Entzündungshof das Ödem geschwunden, die Arterie dauernd verengt. Jetzt beginnt auch der Abschnitt der Arterie im Entzündungsgebiet sich zu kontrahieren, während hier alle Venen und das ganze Kapillarnetz sich unverändert gerötet zeigen und mit Blut vollgepfropft sind. Rubor und Calor gehen jetzt im Entzündungsherde ganz auseinander. Die Injektion dauert fort, die Venen sind mit teilweise stagnierendem Blut erfüllt, doch der frische Blutzufluß von der Arterie her ist sehr gering. Die Temperatur der Ohrspitze sinkt bis auf 5° C gegenüber der Spitze eines Sympathicus-Ohres. Die erhebliche Verminderung des Blutzuflusses geht auch daraus hervor, daß man in diesem Stadium den nicht mehr hell-, sondern dunkelblauroten Entzündungsherd an vielen Stellen durch und durch stechen kann, ohne daß ein Blutstropfen hervorquillt. Diesem sehr beschränkten Blutzufluß entspricht es, daß die Blutsäule in den Gefäßen schwer oder gar nicht verschiebbar ist; schwer kehrt auch das verdrängte Blut wieder zurück. Strychninkrämpfe, welche die Arterie zur engsten Kontraktion bringen, ändern an der Füllung der Kapillaren und Venen nicht das geringste. Auch im Tode nimmt diese Röte nicht ab (während die primäre, die Entzündung einleitende, Hyperämie im Tode vollständig verschwindet — vergl. die akuten Exantheme). Doch verfallen diese Partien mit stark beschränkter Blutzirkulation durchaus nicht dem Brande, sondern sind der Wiederherstellung ohne alle größeren Substanzverluste fähig. Nach Ablauf des ganzen Entzündungsprozesses (in ca. 14 Tagen) bleiben zahlreiche violette Flecke, von Gefäßektasien herrührend, zurück.

Über den Einfluß der Zirkulationsverhältnisse und der Gefäßinnervation auf den Entzündungsprozeß hat Samuel folgende Untersuchungen angestellt. Wird einerseits die Ohrspitze von einem Ohre mit frischer Sympathicuslähmung, und andererseits von einem normalen 3 Minuten in Wasser von 54° C gebrüht, so erhält man bei dem Sympathicustiere eine kongestive Entzündungsform: die kongestiven und exsudativen Entzündungserscheinungen sind verstärkt. Trotzdem verlaufen die Fälle günstig, aber nach Samuel nicht etwa günstiger als die gewöhnlichen Entzündungsfälle ohne Sympathicuslähmung. Im Gegenteil verlaufen diese letzteren rascher und minder heftig. Die Arterienkontraktion, welche bei der Entzündung überall den Wendepunkt zur Rückbildung einleitet, tritt bei gleichzeitiger Sympathicuslähmung mindestens 24 Stunden später ein und wird nie so vollständig wie in gewöhnlichen Entzündungsfällen. — Ebenso fanden de Paoli, Roger und Ochotine, daß nach Sympathicuslähmung die Entzündungen, sowohl die durch Verbrühung entstandenen, als auch die parasitären, durch Streptokokken verursachten, einen kongestiven Verlauf mit gesteigerten Gefäßsymptomen nahmen [9]). — Bezüglich des Einflusses der Anämie auf den Entzündungsprozeß beobachtete Samuel folgendes: Ohren, die durch einseitige Carotis-Unterbindung oder durch Durchreißung der Arteria auricularis an der Ohrwurzel anämisch geworden, zeigen, so-

lange sie im übrigen ungestört bleiben, nicht die geringste Ernährungsstörung; sie sind blaß, kühl, bleiben aber dauernd normal. Auf Entzündungsursachen aber reagieren anämische Teile anormal, da infolge der Anämie eine Kongestion in ihnen nicht sofort einzutreten vermag. Bei Ausbleiben der Kongestion zeigt sich alsdann in den alterierten Venen eine itio in partes, d. h. eine Sonderung der roten und weißen Blutkörperchen, welch letztere sich in Form von hellen, bläschenförmigen Klümpchen im Gefäßlumen vorzugsweise an den Teilungsstellen zusammenballen. Tritt später die arterielle Kongestion ein, so lösen sich durch den Blutstrom die Klümpchen wieder (dabei bleibt die Randstellung der Leukocyten bestehen). Erst mit der Kongestion tritt Rubor, Calor und Exsudation ein. Bleibt die Kongestion von der Arterie her völlig aus, oder tritt sie sehr verspätet ein, so wandelt sich die itio in partes in vollen Blutstillstand, in Stase, um mit schließlichem völligen Untergang der betroffenen Stelle. — Aus diesen Versuchen geht schlagend hervor, welche wichtige Komponente des Entzündungsprozesses die Kongestion bildet. Je schneller bei diesen Versuchen der Kollateralkreislauf sich einstellt, desto rascher wird auch die Reaktion gegen Entzündungsursachen wieder eine normale. Auf die Herstellung des Kollateralkreislaufes üben die Nerven einen hochgradigen Einfluß aus in der Art, daß nach Durchschneidung der sensiblen Nerven der Kollateralkreislauf sich verzögert, nach Durchschneidung des Sympathicus sich beschleunigt. Werden sensible und vasomotorische Nerven zusammen gelähmt, so kommt der Kollateralkreislauf so rasch zustande, wie nach Lähmung der vasomotorischen Nerven allein.

Von französischer Seite sind Beobachtungen mitgeteilt worden, die, falls sie sich bestätigen sollten, von großer Bedeutung für das Verständnis des Verhaltens der Gefäße bei infektiösen Entzündungen sein würden. Bouchard und seine Schüler haben den Einfluß von löslichen Produkten der Bakterien auf den Entzündungsprozeß studiert. Man kann ein Kaninchenohr mit Sicherheit in Entzündung versetzen, wenn man es mit Krotonöl einreibt. Charrin und Gamaleia verhinderten diese Krotonölentzündung des Kaninchenohres, indem sie in das Blut des Tieres filtrierte Pyocyaneuskulturen injizierten: es kam zu keiner Kongestion und Exsudation; an ihrer Stelle beobachteten sie venöse Stase (?). Die Entzündung werde unmöglich gemacht, indem die arterielle Hyperämie verhindert werde. Dies geschehe dadurch, daß die Erregbarkeit des vasodilatorischen Apparates herabgesetzt werde. Letzteres wurde von Charrin und Gley konstatiert, von Morat und Doyon bestätigt, von Massart und Bordet in Zweifel gezogen, aber von Courmont, Charrin und Gley verifiziert[3]). Bouchard schließt nun: Wenn man die Entzündung verhindern kann, indem man in den Organismus eine lösliche Substanz einführt, die die vasodilatatorischen Apparate lähmt, so wird man wahrscheinlich die Entzündung durch Substanzen, die umgekehrt wirken, begünstigen können. Bouchard nimmt an, daß die causa nocens (i. e. das Bakterientoxin) die Gefäßveränderungen, die für das Zustandekommen des entzündlichen Prozesses unerläßlich sind, durch Vermittelung des Nervensystems hervorbringt; und zwar wirke dieselbe auf zweierlei Weise: 1) indem sie die sensiblen Nervenendigungen in dem Entzündungsgebiet reizt und dadurch eine reflektorische Vasodilatation hervorruft; und 2) indem sie die, in der Medulla oblongata, dem Rückenmark, den Ganglienzellen der Gewäßwand gelegenen Centren der Vasodilatatoren in einen Zustand,

der Übererregbarkeit versetzt. Es gibt nach BOUCHARD Substanzen, die die Vasodilatation und damit die Entzündung hemmen: „Anektasine", und solche, die dieselbe begünstigen: „Ektasine". Das Tuberkulin eine der stärksten phlogogenen Substanzen, ist der Typus eines Ektasins. Es ist ein Antagonist der Substanzen, die das Vasodilatatorenzentrum lähmen (z. B. der Pyocyanase). Die, durch die Ektasine erzeugte, Hyperämie beruht also auf einer aktiven Dilatation durch Erregung der Vasodilatatoren, und nicht auf einer passiven Dilatation durch Lähmung der Vasokonstriktoren. — Die löslichen Stoffwechselprodukte des Staphylococcus (filtrierte Staphylokokkenkulturen) enthalten nach COURMONT und RODET außer einem, direkt Entzündung-, bezw. Eiterung-erregenden, Prinzip eine zweite Substanz, die den, mit ihr behandelten, Organismus für die pathogenen Wirkungen (lokale wie allgemeine) des Staphylococcus empfänglicher macht. ARLOING untersuchte die Einwirkung dieser Substanz auf das Vasodilatatorenzentrum. Er bestimmte beim Kaninchen den schwächsten elektrischen Strom, mittels dessen man bei Reizung des Nervus depressor deutliche Blutdrucksenkung erhält. Darauf injizierte er dem Tiere 6—8 ccm filtrierter Staphylokokkenkultur und erhielt nun bei Anwendung des gleichen elektrischen Reizes eine Blutdrucksenkung, die ungefähr das Doppelte betrug wie vorhin und außerdem von längerer Dauer war. Daraus ergibt sich, daß das Staphylokokkentoxin das Vasodilatatorenzentrum in einen Zustand von Übererregbarkeit versetzt. — ARLOING durchschnitt bei zwei Kaninchen den Nervus ischiadicus und saphenus internus der einen Seite und injizierte dem einen Tier 6 ccm filtrierter Staphylokokkenkultur intravenös. Beide Tiere erhielten sodann je 0,5 ccm einer virulenten Staphylokokkenaufschwemmung in das enervierte Bein subkutan eingespritzt. Die entzündungserregende Wirkung der Staphylokokkenkultur zeigte sich viel intensiver bei dem Tiere, das die löslichen Produkte des Staphylokokkenstoffwechsels injiziert erhalten hatte. ARLOING erklärt das dadurch, daß diese letzteren die peripheren vasodilatatorischen Apparate in einen Zustand der Übererregbarkeit versetzt und dadurch die Entzündungssymptome gesteigert hätten.

Die Versuchsergebnisse der französischen Autoren bedürfen sehr der Bestätigung durch andere Experimentatoren. Weiteres über den Einfluß von Stoffwechselprodukten der Bakterien auf die Gefäße wird in dem Kapitel „Gefäßsystem" mitgeteilt werden. (Vergl. auch das Kapitel „Toxine" am Schlusse dieses Werkes.)

## 2. Die Diapedese der weißen und roten Blutkörperchen.

Die „Diapedese", die Auswanderung der weißen (und roten) Blutkörperchen aus den Gefäßen in einem Entzündungsgebiet, ist 1867 von COHNHEIM entdeckt worden. 1863 hatte v. RECKLINGHAUSEN die Lokomotionsfähigkeit der Leukocyten kennen gelehrt. VIRCHOW hatte weiter auf die äußere Ähnlichkeit zwischen Eiterkörperchen und Lymphkörperchen hingewiesen, gleichwohl aber erstere von den Gewebszellen abgeleitet. KALTENBRUNNER, ADDISSON, ZIMMERMANN hatten ebenfalls die Ähnlichkeit zwischen Eiter- und weißen Blutkörperchen erkannt und die Identität dieser beiden Elemente als möglich hingestellt. DÖLLINGER, JOH. MÜLLER, KOCH und HASSAL haben die Diapedese halb und halb erkannt. DUJARDIN hat 1824, bei der Beobachtung der Zirkulation im Schwanz der Kaulquappe, die Diapedese tatsächlich gesehen: er beschreibt vagabondierende Zellen, die aus den Gefäßen in das Gewebe überwandern,

hier sich festsetzen und mit dem Gewebe der Organe verschmelzen. Dutrochet hat 1842, Waller 1846 die Emigration der weißen Blutzellen beschrieben. Aber alle diese Beobachtungen wurden vergessen. Cohnheim hat die Diapedese neu entdeckt und in ihrer Tragweite erkannt. Ich lasse die klassische Beschreibung Cohnheims aus seinen „Vorlesungen über allgemeine Pathologie" (Bd. I. S. 238) folgen*). „Vermöge der langsamen Fortbewegung (in den entzündlich dilatatierten Gefäßen) häufen sich in den Kapillaren die Blutkörperchen in größerer Zahl an, so daß sie röter, voller, voluminöser erscheinen. Aber mehr als die Kapillaren sind es die Venen, welche die Aufmerksamkeit des Beobachters auf sich ziehen; denn ganz langsam und allmählich bildet sich an ihnen ein überaus charakteristisches Verhältnis aus: die ursprünglich plasmatische Randschicht füllt sich mit zahllosen farblosen Körperchen. Es ist, als ob die Innenwand der Vene mit einer einfachen, aber ganz vollständigen, Lage farbloser Körperchen ausgepflastert wäre, ohne daß jemals ein rotes diesen Wall unterbricht. In den Kapillaren bleiben zwar auch sehr zahlreiche farblose Blutkörperchen an den Wänden kleben, doch wechseln mit ihnen immer auch rote ab, die sogar die sehr entschiedene Majorität bilden. In den Arterien endlich sieht man in der Diastole, im Momente des quasi Ausfließens der Welle, eine Menge farbloser Blutkörperchen gerade gegen die Peripherie rollen; indes werden sie von der nächsten Systole immer wieder in den Strom hineingerissen, so daß hier von der Entwickelung einer ruhenden Randschicht vollends nicht gesprochen werden kann. — Aber das beobachtende Auge hat kaum Zeit, alle die Einzelheiten des Gesamtbildes aufzufassen, so wird es durch einen sehr unerwarteten Vorgang gefesselt. Gewöhnlich zuerst an einer Vene mit typischer Randstellung der farblosen Zellen, mitunter noch früher an einer Kapillare sieht man an der äußeren Kontur der Gefäßwand eine Spitze hervortreten; sie schiebt sich weiter nach außen, verdickt sich; aus der Spitze wird ein farbloser rundlicher Buckel; dieser wächst in die Länge und Dicke, treibt neue Spitzen nach außen und zieht sich allmählich von der Gefäßwand fort, mit der er schließlich nur noch durch einen dünnen, langen Stiel zusammenhängt. Endlich löst auch dieser sich ab, und was nun draußen sitzt, ist ein farbloses, mattglänzendes, kontraktiles Körperchen, mit einigen kurzen und einem langen Ausläufer, von der Größe der weißen Blutzellen, mit einem oder mehreren Kernen, mit einem Wort ein farbloses Blutkörperchen. Während dies an einer Stelle geschehen, hat der gleiche Vorgang an sehr verschiedenen Stellen der Kapillaren und Venen Platz gegriffen; eine ganze Anzahl weißer Blutzellen hat sich an die Außenseite der Gefäße begeben und immer neue und neue Zellen folgen den ersten, während ihr Platz in der Randschicht sofort von neuen, nachrückenden eingenommen wird. Das schließliche Resultat ist, daß nach Ablauf etlicher (6—8 oder noch mehr) Stunden sämtliche Venen des Mesenteriums, von den kleinen bis zu den großen Stämmen, von farblosen Blutkörperchen pallisadenartig eingefaßt sind, während in ihrem Inneren konstant das erst geschilderte Verhältnis der Randstellung der farblosen und der zentralen, kontinuierlichen Strömung der roten Blutkörperchen andauert. An den Arterien hat sich nichts Ähnliches zugetragen; ihre Randkontur ist glatt geblieben und nicht ein einziges Körperchen, rotes so wenig wie weißes, ist an ihrer Außenseite zu entdecken. Dagegen beteiligen sich die Kapillaren

*) Vergl. oben p. 262.

sehr lebhaft an dem Vorgang, jedoch mit der bemerkenswerten Differenz, daß aus ihnen und den kapillaren Venen nicht bloß, wie aus den eigentlichen, größeren Venen, farblose, sondern auch rote Blutkörperchen nach außen auswandern. Es entspricht das genau dem Verhalten des Binnenstromes, indem in den Venen nur weiße, in den Kapillaren dagegen beide Arten Blutzellen die Gefäßwand berühren, und so hängt es auch lediglich von dem Mengenverhältnis der, in den einzelnen Kapillaren angehäuften, Körperchen ab, ob überwiegend rote oder farblose aus ihnen hinaustreten."

Die COHNHEIMsche Schilderung des Vorganges der Diapedese läßt wohl keinen Zweifel darüber aufkommen, daß es sich bei dem Durchtritt der weißen Blutkörperchen um einen aktiven Prozeß, um selbständige Bewegungen der Leukocyten handelt. An den Erythrocyten kennen wir keine selbständigen Lokomotionsvorgänge; ihr Durchtreten ist ein rein passives, also von dem der Leukocyten wesentlich verschieden. Wir unterscheiden demgemäß in der Praxis zwischen Entzündungen, bei denen nur Serum und weiße Blutkörperchen austreten, und solchen, bei denen auch rote Blutkörperchen in großer Zahl auswandern. Bei der Einwirkung von Schlangengift treten — neben massenhaftem Serum und mäßig zahlreichen Leukocyten — zahllose rote Blutkörperchen durch die Gefäße hindurch; bei Pleuritis auf tuberkulöser Grundlage beobachten wir sehr häufig Blut im Exsudat, während bei anderen Pleuritiden das Exsudat serös oder eitrig, aber nicht sanguinolent ist. Nach der COHNHEIMschen Darstellung treten bei jeder Entzündung auch rote Blutkörperchen aus; der Austritt erfolgt hauptsächlich aus den Kapillaren und geht nach COHNHEIM dem Mengenverhältnis, in dem Erythrocyten und Leukocyten die Kapillarwand berühren, parallel. In Wirklichkeit verhält sich aber die Sache doch anders. Es gibt sicher Entzündungen, bei denen nur Serum und weiße Blutkörperchen durchtreten; ganz vereinzelt mag hier und da ein rotes Blutkörperchen mit durchschlüpfen, aber es ist nur mit Mühe bei mikroskopischem Durchsuchen zu finden, während makroskopisch das Exsudat ganz blutfrei erscheint. Es ist nun nicht anzunehmen, daß bei diesen Entzündungen die Kapillaren nicht auch dicht mit roten Blutkörperchen angefüllt seien. Vielmehr beruht das reichlichere Durchtreten von Erythrocyten auf einer stärkeren, bezw. einer spezifischen Schädigung der Gefäßwand. Das Durchtreten der roten Blutkörperchen erfolgt, wie oben betont, zweifellos rein mechanisch. Dies setzt aber eine vorgängige physikalische oder chemische Veränderung der Gefäßwand voraus, da, wie wir wissen, rote Blutkörperchen durch eine gesunde Gefäßwand nie hindurchtreten. Die Schädigung der Gefäßwand braucht nicht derartig zu sein, daß wir sie mit unseren, immerhin recht unvollkommenen, optischen etc. Hilfsmitteln erkennen können. (Längere Stauung z. B. schädigt die Gefäßwände, ohne sie mikroskopisch zu verändern; sie macht sie durchgängig für rote Blutkörperchen). — Bei dem Entzündungsversuch am Mesenterium sieht man rote Blutkörperchen hauptsächlich an solchen Stellen durchtreten, wo vorher eine Anzahl weißer Blutkörperchen nacheinander durchpassiert ist; wo sich also ein locus minoris resistentiae gebildet hat, werden rote Blutkörperchen in größerer Zahl austreten können. Es gibt zweifellos Gifte, die eine spezifische Schädigung der Blutgefäßwand herbeiführen (z. B. Schlangengift; auch das Jod bewirkt nach meinen Versuchen reichlichen Austritt von roten Blutkörperchen durch Schädigung der Blutgefäßwände); möglicherweise erstreckt sich

diese Wirkung bei manchen Substanzen speziell auf die Endothelzellen der Kapillaren.

Nach Cohnheim ist die entzündliche Diapedese nur eine Steigerung der schon normal vorkommenden Diapedese (Wanderungen der Leukocyten in Haut, Schleimhäuten, Lymphfollikeln etc.). Zwischen beiden steht die Diapedese bei Hindernissen in der Strombahn. Die enorme Steigerung der Diapedese der weißen Blutkörperchen bei der Entzündung ist, wie die der roten Blutkörperchen, durch Veränderungen der Gefäßwand zu erklären. Der Effekt dieser physikalisch-chemischen Änderung der Gefäßwand kann unterstützt sein durch mechanische Verhältnisse: durch die Verlangsamung des Blutstromes in den erweiterten Strombahnen und die, dadurch herbeigeführte, Randstellung der Leukocyten, durch die Distension der Wandelemente (Verbreiterung und Verdünnung der Kittsubstanz), vielleicht auch durch Abnahme der Spannung in dem Zwischengewebe zwischen den Gefäßen. — Metchnikoff schreibt den Endothelzellen entzündeter Gefäße eine gewisse Kontraktilität zu, die eben für die Entzündung charakteristisch sei. Diese Kontraktilität ermögliche dem Plasma und den Erythrocyten die Passage; er vergleicht das Phänomen mit der Kontraktion der Ektodermzellen der Schwämme, die die Passage der umgebenden Flüssigkeit ermöglicht (?). Bouchard nimmt an, daß die Endothelzellen sich unter der Einwirkung von phlogogenen Substanzen lebhaft kontrahieren, und dadurch eine beträchtliche Distension der Kittsubstanz hervorrufen[5]) (?).

Welches ist nun die Kraft, die die weißen und roten Blutkörperchen durch die entzündeten Gefäße hindurchtreibt? Bei den roten Blutkörperchen erfolgt, wie oben betont, der Durchtritt rein mechanisch. Die treibende Kraft ist für sie der im Gefäßinneren herrschende (die Spannung in dem Gewebe bedeutend übersteigende) Druck. Bei der Entzündung ist dieser Druck im Anfang (im Stadium der Strombeschleunigung) vermehrt, später (im Stadium der Stromverlangsamung) vermindert. Aber auch der Gewebsdruck ist bei der Entzündung durch Minderung des Turgors der Gewebszellen, durch Entspannung elastischer Teile, vermindert (Landerer). — Der Binnendruck wirkt, wie auf die roten, so auch auf die weißen Blutkörperchen. Nach Hering, Arnold, Thoma ist derselbe die einzige Ursache für das Durchtreten der Leukocyten. Die Diapedese ist nach Hering ein rein mechanischer Vorgang, eine bloße Filtration. Thoma will bei der Erklärung der Diapedese sowohl die Alteration der Gefäßwand als auch die eigene Lokomotionstätigkeit der Leukocyten ausgeschaltet wissen. Nach ihm ist der Leukocyt absolut passiv; aber, dank seiner Viskosität, adhäriert er der Wandung, sowie der Blutstrom, infolge seiner Verlangsamung, ihn an die Peripherie treibt. Die engen Interstitien zwischen den Endothelzellen sind von einer sehr weichen Bindemasse ausgefüllt. Der Leukocyt durchdringt diese Masse „nach den Gesetzen der Kapillarität, wie ein Tropfen Wasser eine kapillarische Röhre von konischer Form passiert". — Auch Cohnheim legt, wiewohl aus seiner Schilderung die Eigentätigkeit der Leukocyten in die Augen springt, den Hauptwert bei der Erklärung der Diapedese nicht auf die Lokomotionsfähigkeit der Leukocyten, sondern auf den, in den Gefäßen herrschenden, Druck und die, von ihm so nachdrücklich hervorgehobene, Gefäßalteration.

Alle diese Erklärungen haben etwas Unbefriedigendes. Von den späteren Autoren ist immer mehr anerkannt worden, daß der Durchtritt

der Leukocyten vermöge ihrer Lokomotionsfähigkeit aktiv, nicht passiv, erfolgt. Die Theorien von HERING und THOMA sind heutzutage verlassen. Welches ist nun aber die Kraft, die die Leukocyten aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe treibt? Man stand hier vor etwas Unerklärlichem, vor einer rätselhaften Fernwirkung, einem „instinktiven“, d. h. durchaus unklaren Bewegungsdrang. Das Rätsel wurde erst gelöst, als man die chemotaktischen Eigenschaften der Leukocyten kennen lernte. Die Leukocyten wandern aus den Gefäßen aus, weil sie durch von außen, i. e. von dem Gewebe aus, auf sie einwirkende, chemische Substanzen (Acria, Bakterientoxine, Umwandlungsprodukte von Zellen) angelockt werden. (Weiteres hierüber im nächsten Abschnitt.)

Es fragt sich nun, an welchen Orten die weißen (und roten) Blutkörperchen durch die Gefäße hindurchtreten. COHNHEIM hat hervorgehoben (s. oben), daß Diapedese nur durch die Kapillaren und Venen, nicht durch die Arterien erfolgt. Treten nun an den Kapillaren die Blutkörperchen durch den Leib der Endothelzelle oder durch die Kittsubstanz zwischen den Endothelzellen hindurch? Beides ist möglich, und wahrscheinlich wird auch beides vorkommen. Aber hauptsächlich scheint das Durchtreten durch die Kittsubstanz zu erfolgen. ARNOLD hatte angenommen, daß an der Kittsubstanz normalerweise feinste Poren („Stigmata“) beständen, die sich bei der Entzündung erweiterten („Stomata“), und daß durch diese das Austreten der Leukocyten erfolge. COHNHEIM hat dagegen eingewendet, daß offene Stomata wohl das Durchtreten von weißen und roten Blutkörperchen erklären würden; daß aber offene Verbindungen durch die Gefäßwand hindurch nicht bestehen können, weil sonst der flüssige Anteil des entzündlichen Exsudates und das Blutplasma identische Zusammensetzung haben müßten, was nie der Fall ist. Tatsächlich sind Kontinuitätstrennungen der Gefäßwand auch mit den stärksten Vergrößerungen niemals gesehen worden. Die Stigmata und Stomata sind keine Poren und Löcher, sondern vielmehr Verbreiterungen bezw. Verdünnungen der Kittsubstanz. Die Stomata sollen wirkliche Löcher nur in der Endothelauskleidung der Serosen darstellen. Die Gefäßendothelien gehen bei der Entzündung Veränderungen ein, die für den Austritt von Plasma und Blutkörperchen maßgebend sind. Der feinere Bau der Gefäßendothelien ist nach KOLOSOFF[24]) folgender: Die Endothelzellen bestehen aus einer inneren, weicheren und einer äußeren, etwas dichteren Schicht. Die einzelnen Zellen sind miteinander durch zahlreiche feine Protoplasmafortsätze verbunden, zwischen welchen kleine Lücken bleiben. Der Abstand der Zellen voneinander, die Weite der Lücken und somit auch die Durchlässigkeit, ändern sich unter verschiedenen Druckverhältnissen, und können wahrscheinlich auch durch die Beschaffenheit des Zellprotoplasmas der Endothelien beeinflußt werden. Bei der anhaltenden Drucksteigerung unter dem Einfluß der Stauung werden rote Blutkörperchen in großer Menge durch die nachgiebigen Lücken hindurchgepreßt; bei der Entzündung drängen sich die Leukocyten unter beständiger Gestaltsveränderung hindurch. — Nach dieser Anschauung ist das, was sich in den Lücken zwischen den, die benachbarten Zellen verbindenden, Zellausläufern findet, einfach Gewebsflüssigkeit. Dann wäre das Durchpressen von dehnbaren festen Körpern, wie die roten und weißen Blutkörperchen sie darstellen, sofort erklärt. Aber dem widerspricht eben die oben erwähnte, von COHNHEIM und LASSAR[32]) betonte, Tatsache, daß das entzündliche Exsudat chemisch von dem Blut-

plasma deutlich verschieden ist. Darnach muß die Zwischensubstanz zwischen den Endothelien fest oder mindestens fest-weich sein. Daß die Zwischensubstanz zwischen den Endothelien von der flüssigen Zwischensubstanz zwischen anderen Gewebszellen deutlich verschieden ist, geht schon daraus hervor, daß sie im Gegensatz zu dieser durch Silbernitrat geschwärzt wird.

Durch die Kittsubstanz zwischen den Endothelien, mag dieselbe beschaffen sein, wie sie will, nehmen nun bei der Diapedese weitaus die meisten Blutkörperchen, rote wie weiße, ihren Weg. Es ist ein Verdienst Arnolds, dies ad oculos demonstriert zu haben. Arnold [25—28]) erbrachte diesen Nachweis an dem entzündeten Mesenterium des Frosches, indem er 0,25 % $AgNO_3$-Lösung von der Aorta aus in das entzündete Gefäßgebiet injizierte. Die Grenzen zwischen den Endothelien in den Kapillaren heben sich dann als wellige schwarze Linien ab, und in diesen schwarzen Grenzlinien steckt eine große Zahl eben durchtretender Leukocyten (kenntlich zu machen durch Färbung ihrer Kerne). Daß der Prozeß beim Warmblüter der gleiche ist wie beim Frosch, hat Engelmann [29]) erwiesen. Er versetzte eine Darmschlinge eines Hundes durch Hervorziehen und Exponieren an der Luft in Entzündung und injizierte sodann 0,25 % $AgNO_3$-Lösung in die zuführende Arterie. Er fand ebenfalls zahlreiche Leukocyten in der Kittsubstanz zwischen den Endothelien stecken, während der Körper der letzteren frei war. Löwit [30]) hat sodann bei Fröschen die Endothelauskleidung der Kapillaren in normalem wie in entzündetem Zustand durch Injektion von Silberlösung untersucht. Er sah „Stigmata" und „Stomata" zuweilen auch, wenn keine Entzündung vorhanden war; ferner fand (in den ersten Stunden der Entzündung) häufig Auswanderung von Blutkörperchen statt, ohne daß Stigmata oder Stomata nachzuweisen waren. In den späteren Stadien der Entzündung aber gingen Diapedese von weißen Blutkörperchen und Stomatabildung einander parallel. Auch Löwit konstatierte, daß die Leukocyten hauptsächlich durch die Kittsubstanz durchwandern. Einzelne treten aber auch durch den Zelleib durch. Bei dem Anlegen von Leukocyten an den Endothelzelleib können nach Löwit Stomata-ähnliche Bildungen entstehen.

Welche Form der weißen Blutkörperchen ist es nun, die bei der Entzündung hauptsächlich auswandert? Wir scheiden (s. Kap. V) die weißen Blutkörperchen vor allem in Leukocyten und Lymphocyten. Die Leukocyten haben einen runden, ovalen, knollen-, wurst- oder hufeisenförmigen, häufiger einen gelappten oder in mehrere Teilstücke zerfallenen, Kern; ihr Protoplasma nimmt immer im Verhältnis zum Kern einen beträchtlichen Teil der Zelle ein und ist meist mit gröberen oder feineren, mit Farbstoffen sich verschieden färbenden, Granulis versehen. Die Leukocyten haben ihren Bildungsort im Knochenmark. Sie sind, auch die polymorphkernigen, voll-lebenskräftige, nicht etwa besonders hinfällige Zellen. Das wesentlichste Merkmal der Leukocyten den Lymphocyten gegenüber ist, daß sie lebhafte selbständige, „amöboide" Bewegungen zu vollführen imstande sind. Die zweite Gruppe, die Lymphocyten, besitzen einen runden oder ovalen, stets nur mäßig großen Kern; ihr Protoplasma nimmt nur eine schmale Zone um den Kern ein und ist frei von Granulis; die Lymphocyten sind keiner selbständigen Bewegung fähig. — Man hat früher kein Augenmerk darauf gerichtet, welche Formen der weißen Blutkörperchen bei der Entzündung hauptsächlich auswandern; man hat angenommen, daß Leukocyten und Lymphocyten in ungefähr

demselben Mischungsverhältnis, wie sie im strömenden Blute vorhanden sind (ungefähr 3:1), bei der Entzündung austreten. Erst RIBBERT[38]) hat auf diese Verhältnisse näher geachtet. Im akuten Stadium der Entzündung emigrieren vorwiegend Leukocyten. Dies ist durchaus verständlich, da ja nur die Leukocyten selbständig die Wand zu durchdringen vermögen. Die Lymphocyten können — ebenso wie die roten Blutkörperchen — nur passiv durchgepreßt werden. Unter den Leukocyten überwiegen weitaus die polymorphkernigen, die zugleich neutrophile Granula führen (s. Kap. V): die sogenannten neutrophilen polynukleären Leukocyten. Es sind dies diejenigen, die die lebhaftesten Eigenbewegungen zeigen. Sie sind bei der direkten Beobachtung des Entzündungsvorganges unter dem Mikroskop kenntlich an ihrer polymorphen Gestalt und ihrer deutlichen Granulierung. Im gefärbten Präparate sieht man sie (bei akuter Entzündung der verschiedensten Gewebe und Organe) in großer (bei „Eiterung" in enormer) Zahl um die Gefäße herum im Gewebe liegen, kenntlich an dem hufeisenförmigen oder zerteilten Kern, der zu Kernfarbstoffen sehr starke Affinität besitzt, sodaß er sich intensiver färbt als die Kerne aller benachbarten Zellen. — Die Leukocyten sind im Momente des Durchwanderns sehr lebenskräftige Zellen. Später, in Berührung mit dem, die Entzündung unterhaltenden, schädlichen Agens (Ätz- oder Protoplasmagift, Bakterientoxin) geht ein sehr großer Teil von ihnen zugrunde (s. später bei „Eiterung"). — Die Auswanderung der Leukocyten erfolgt nicht gleichmäßig während des ganzen Verlaufes der Entzündung. Nur dann, wenn immer neue Schädlichkeiten zur Einwirkung kommen (z. B. bei beständiger Neubildung von Bakterientoxinen) findet dauernde Leukocytenauswanderung, i. e. Eiterung, statt. Sonst erstreckt sich bei einer akuten Entzündung die Leukocytenauswanderung nicht über 2—3 Tage; dann sistiert sie; die im Exsudat später auftretenden Zellen stammen nicht aus den Gefäßen, sondern entstehen aus den, durch den Entzündungsreiz in Wucherung geratenen, Gewebszellen, insbesondere den, reichliche Vermehrung zeigenden, Bindegewebszellen (s. später).

Bei ganz akuten, rasch ablaufenden, Entzündungen, bei denen die Schädigung der Gefäße keine zu intensive ist, wandern nur Leukocyten aus den Gefäßen aus; im Exsudat finden sich weder Erythrocyten noch Lymphocyten. Meist aber — wenn die Entzündung von nicht zu kurzer Dauer ist — treten zu den ausgewanderten Leukocyten noch kleine runde Zellen mit schmalem, ungranuliertem Plasmasaum und rundem, dunkel tingiertem Kern hinzu, die Lymphocyten. Dieselben finden sich entweder einzeln zwischen den übrigen Zellarten zerstreut, oder sie ordnen sich in häufig und typisch wiederkehrender Weise in kleinere oder größere, unregelmäßige Gruppen, die sich wegen der dunklen Kerne gut aus dem Gewebe herausheben. Doch sieht man dies nicht schon am ersten oder zweiten Tage, sondern erst im späteren Verlaufe der Entzündung deutlich hervortreten. Es fragt sich nun, ob diese Lymphocyten, ebenso wie die Leukocyten, aus den Blutgefäßen ausgewandert sind oder nicht. RIBBERT*) ist der Meinung, daß sie zum größten Teile nicht daher stammen. Es wäre auffallend, wenn sie nicht auch auf dem Höhepunkte der entzündlichen Emigration auswanderten, was aber nicht der Fall ist, und es wäre unverständlich, weshalb sie erst nach Ablauf oder wenigstens nach Verminderung der

*) Vergl. Ribbert, Allgemeine Pathologie S. 323 f.

akuten Prozesse auswandern sollten. Die Gruppen der Lymphocyten sind nach RIBBERTS Ansicht kleine lymphatische Herdchen, die, in rudimentärer Form schon in der Norm an bestimmten Stellen vorhanden, unter dem Einfluß des entzündlichen Prozesses bald mehr bald weniger anschwellen, sei es, daß die in ihnen enthaltenen Zellen sich vermehren, sei es, daß sie von anderen lymphatischen Apparaten her auf dem Lymphwege herbeiwandern. Wenn sie wirklich zum Teil aus den Blutgefäßen ausgetreten sind, so werden sie ebenfalls mit dem Lymphstrom den Herdchen zugeführt. Für diese Auffassung spricht zunächst der Umstand, daß die Leukocyten mit Vorliebe gruppenweise liegen. Zweitens ist anzuführen, daß lymphatische Herdchen in wenig entwickelter Form im Körper weit verbreitet und fast überall anzutreffen sind. Die Lunge z. B. ist damit geradezu durchsetzt. Ebenso finden sie sich in der Leber, der Haut etc. Sie sind gern um Arterien angeordnet, mit denen die Lymphbahnen verlaufen, in deren System sie eingelagert sind. Ebenso sind auch die Lymphocytenherde bei chronischer Entzündung gelagert. Drittens wissen wir, daß die lymphatischen Apparate, die Lymphdrüsen und solitären Follikel, bei Entzündungen sich erheblich vergrößern, ohne daß man hier an eine Zufuhr vom Blutgefäßsystem her denkt. Man darf also das Gleiche auch für die unentwickelten Herdchen annehmen. — Die einmal angeschwollenen Herdchen pflegen ihren Umfang auch nach Ablauf der Entzündung noch beizubehalten und erst allmählich wieder abzuschwellen.

Die Zahl der Leukocyten, die bei gewissen Entzündungen die Gefäße verlassen, ist manchmal eine ganz ungeheure. Bei einer akuten Lungenentzündung kann die, in wenigen Tagen angesammelte, Exsudatmenge 1 kg und mehr betragen; das Exsudat besteht wohl zur Hälfte aus Leukocyten. Ebenso enorm kann die Leukocytenauswanderung bei eitriger Pleuritis sein; auch bei chronischen Eiterungen verlassen äußerst beträchtliche Leukocytenmengen das Gefäßsystem. Das Blut würde sehr rasch an weißen Blutkörperchen verarmen, wenn dieselben nicht bald wieder ersetzt würden. Die Zahl der weißen Blutkörperchen im strömenden Blute nimmt bei Entzündung beträchtlich zu: entzündliche Leukocytose. Die Leukocytenzahl steigt bei akuter Eiterung von 10—12000 auf 30—40000 (z. B. beim perityphlitischen Abszeß), sie ist bei verschiedenen Entzündungen, insbesondere den verschiedenen entzündlichen Infektionskrankheiten, verschieden. Die Zahl der weißen Blutkörperchen kann dadurch vermehrt sein, daß die Zellen aus den Bildungsdepots zahlreicher in das Blut übertreten als in der Norm. Bei einer stärkeren oder länger währenden Eiterung würden aber diese Depots sehr bald erschöpft sein, wenn nicht in ihnen gleichzeitig stärkere Neubildung angeregt würde. Das, was den stärkeren Übertritt in das Blut und die gesteigerte Neubildung in den Keimstätten der weißen Blutkörperchen veranlaßt, sind lösliche Produkte, die aus dem Entzündungsherde in den allgemeinen Kreislauf übergeführt werden (s. unten bei Chemotaxis). — Bei der entzündlichen Hyperleukocytose befinden sich sicher nicht alle Leukocyten in Normalzustand. EHRLICH hat bei gewissen Infektionen eine Jodreaktion der Leukocyten beschrieben, die sich nie bei normalen Leukocyten findet: die Granulationen gewisser Leukocyten färben sich mit Jodjodkaliumlösung braun; das ganze Protoplasma kann in eine braune Masse verwandelt sein (KAMINER). Diese Veränderung der Leukocyten findet sich bei entzündlicher Hyperleuko-

cytose bei Septikämie, bei Phthise; sie kann experimentell durch Injektion von Diphtherietoxin hervorgerufen werden.

Die Diapedese der weißen (und roten) Blutkörperchen bei der Entzündung kann beeinflußt werden einmal, indem man auf die weißen Blutkörperchen, und zweitens, indem man auf die Gefäße einwirkt. Binz hat den Einfluß des Sauerstoffs auf die Aktionsfähigkeit der Leukocyten bei der Diapedese dargetan [39, 40]). Wenn er eine entzündete kleine Vene in der Mitte ihres Verlaufes komprimierte, so stockte die Diapedese, und zwar nicht nur in dem zentralen, herzwärts von der Kompressionsstelle gelegenen, Abschnitt, sondern auch in dem peripheren Abschnitt der Vene, wiewohl doch hier der Druck nicht vermindert, sondern im Gegenteil gesteigert war. Die Ursache ist die Behinderung der Sauerstoffzufuhr. Die Leukocyten bleiben an der Gefäßwand haften, ohne sie durchbohren zu können, sie sind durch den O-Mangel gelähmt. Die Leukocyten treten ferner nicht hindurch, wenn sie durch Chloroform oder Chinin gelähmt, oder wenn sie durch Hitze, Strychnin oder höhere Chlornatriumlösung (Thoma) tetanisiert sind. Am chloroformierten Frosche soll bei dem Cohnheimschen Entzündungsversuch die Randstellung der Leukocyten nicht von Diapedese gefolgt sein. Das Chinin lähmt, wie Binz gezeigt hat, die amöboiden Bewegungen der Leukocyten. Wie das Chinin bei äußerer Applikation verdünnter Lösung, hemmen nach Binz Dämpfe von Eukalyptusöl, sowie von Jodoform (oder vielmehr das, aus einer Jodoformöllösung frei werdende, Jod) die Diapedese der Leukocyten im Cohnheimschen Entzündungsversuch [41–43]). Daß durch die genannten Agentien die bereits ausgewanderten Leukocyten ihre Bewegungsfähigkeit verlieren, ist klar; man sieht sie ihre amöboiden Fortsätze einziehen und zu stark lichtbrechenden Kugeln werden. Die, gerade in der Gefäßwand steckenden, Leukocyten stellen natürlich ebenfalls ihre Bewegungen ein. Ob aber die, im Inneren des Gefäßes steckenden, Leukocyten gelähmt werden, ist sehr fraglich. Die Mengen Chinin, die durch die Gefäßwand hindurch in das Innere dringen, sind sicher nur ganz geringe; und außerdem werden dieselben durch das beständig vorbeiströmende Blut sofort aufs äußerste verdünnt. Eberth fand denn auch nach stundenlanger Irrigation der Gefäße mit Chininlösung die Leukocyten innerhalb der Gefäße noch vollkommen lebensfähig. Auch durch intravenöse Injektion von Chininsalzen dürfte es kaum möglich sein, am lebenden Tiere die Leukocyten vollständig zu immobilisieren, denn die Konzentration, die zur Lähmung der weißen Blutkörperchen erforderlich ist, führt sicher früher Lähmung des Zentralnervensystems und des Herzens herbei.

Man kann die Auswanderung der weißen Blutkörperchen aus entzündeten Gefäßen unterdrücken, wenn man auf dieselben adstringierende Mittel, Lösungen von Schwermetallsalzen, von Gerbsäure, ferner wenn man verdünnte Lösungen von Phenol, Salicylsäure etc. einwirken läßt. Die Wirkung dieser Substanzen erstreckt sich aber nicht auf die Leukocyten sondern auf die Gefäßwand (vergl. Kap. II). Die Adstringentien wirken verengernd auf Arterien wie Venen. Über die Wirkung von Phenol, Salicylsäure, Chinin, Eukalyptusöl auf die Gefäßweite (insbesondere der Venen), ist zwischen Pekelharing und Disselhorst keine Einigkeit erzielt worden (s. Kap. II p. 141 f.). Beide stimmen aber darin überein, daß auch diese Körper — wie die eigentlichen Adstringentien — eine Veränderung der entzündeten Gefäßwand in der Weise herbeiführen,

daß ein Anhaften der Leukocyten an der Gefäßwand bezw. ein Durchtreten durch dieselbe nicht oder nur schwer stattfinden kann.

### 3. Die Chemotaxis bei der Entzündung.

Das selbständige Überwandern der Leukocyten aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe bei der Entzündung mußte, wie oben schon bemerkt, für die ersten Beobachter etwas durchaus Geheimnisvolles haben. Es erschien COHNHEIM so rätselhaft, daß er die Diapedese der weißen Blutkörperchen — in späteren Mitteilungen wenigstens — trotzdem der Augenschein so deutlich für eine selbständige Tätigkeit der Leukocyten sprach, doch für einen passiven Vorgang erklärte. Das Rätsel wurde erst gelöst, als man die Eigenschaft der Chemotaxis an den Leukocyten entdeckte, d. h. die Fähigkeit, durch bestimmte chemische Körper angelockt zu werden und selbsttätig zu diesen hinzuwandern.

Der Vorgang der „Chemotaxis" ist 1884 von STAHL und DE BARY entdeckt, das Wesen und die Bedeutung derselben im selben Jahre von PFEFFER erkannt worden. — STAHL stellte Untersuchungen über die Reizbarkeit des Plasmodiums von Äthalium septicum, der Gerberlohe, eines Myxomyceten, an. Er fand, daß, wenn er einem, an der Innenwand eines Glases haftenden, Plasmodium von unten her reines Wasser zuführte, das Plasmodium sich gleichmäßig ausbreitete. Wenn er aber dem Wasser Gerbsäure (Loheaufguß oder ein Stück Lohe) hinzufügte, so wanderte das Plasmodium nach abwärts. Wenn er anstatt des Loheaufgusses eine $^1/_4$—$^1/_2$ $^0/_0$ Zuckerlösung nahm, so wanderte das Äthalium von der Zuckerlösung weg nach aufwärts. DE BARY zeigte, daß verschiedene Plasmodien sich dem gleichen Stoffe gegenüber verschieden verhalten. So nimmt z. B. Didimium serpula Karminkörnchen in großer Menge auf, Chondrioderma difforme nur sehr wenige; bei ersterem liegen die Körnchen nach 24 Stunden in je einer, von klarer, roter Flüssigkeit erfüllten, Vakuole, bei dem zweiten zeigt sich keine Spur von Lösung der Karminkörnchen. — DE BARY und STAHL nahmen an, daß diese Erscheinung mit der Ernährung der Zellen verknüpft sei, und nannten sie deshalb Trophotropismus. PFEFFER zeigte dagegen, daß der Nährwert der Körper nicht bestimmend für ihre Reizwirkung ist; daß bewegungsfähige Zellen zuweilen sogar von solchen Substanzen lebhaft angezogen werden, die sie nachträglich schädigen, bezw. zum Absterben bringen. Die Erscheinungen sind das Resultat eines chemischen Reizes; PFEFFER führte daher die Bezeichnung Chemotaxis ein. — PFEFFR stellte seine Versuche in folgender Weise an: Er nahm an einem Ende zugeschmolzene Glasröhrchen (von 0,03—0,12 mm Weite) und füllte sie mit der Flüssigkeit, deren chemotaktische Kraft er untersuchen wollte. Diese Röhrchen führte er in Tropfen mit reichlichen Mengen von Bakterien, Flagellaten, Volvocineen, Schwärmsporen von Algen etc. ein. Manche Stoffe übten auf die beweglichen Organismen eine anziehende Wirkung: „positive Chemotaxis", andere eine abstoßende Wirkung: „negative Chemotaxis". Dabei zeigten die verschiedenen Organismen eine spezifische Sensibilität. So wurden z. B. die Samenfäden der Farne durch Apfelsäure, die Samenfäden der Moose durch Rohrzucker angelockt. Auch STANGE fand ein spezifisches Verhalten verschiedener Organismen. Die Zoosporen von Saprolegnien wurden durch Phosphorsäure, phosphorsaure Salze, Lecithin angelockt; Myxamöben durch Apfelsäure und Asparagin; Äthalium septicum durch Propionsäure, Milchsäure, Buttersäure,

Valeriansäure, schwächer durch Wein- und Apfelsäure. — Nach Rosen werden die Sporen von Chytridium Zygnema durch abgestorbene Zygnemazellen angelockt. Nach Zopf wirken Pollenkörner anziehend auf die Sporen von Chytridiaceen.

Die Chemotaxis ist also von Botanikern an pflanzlichen Zellen entdeckt worden. Bald wurde sie aber auch an tierischen Zellen konstatiert. Daß die Spermatozoen der Meertiere, bei denen ja bei der Befruchtung keine eigentliche Begattung (keine Vereinigung der Geschlechtsteile) stattfindet, ihren Weg zu den Eiern der gleichen Species finden, rührt offenbar davon her, daß sie durch die, in diesen enthaltenen, Stoffe chemotaktisch angezogen werden. Die Chemotaxis ist also eine, allen bewegungsfähigen Zellen gemeinsame, Eigenschaft. Auch die Leukocyten besitzen sie in ausgesprochenem Maße. Der erste, der dies konstatierte, war Pekelharing. Er zeigte, daß die Leukocyten des Frosches durch Watte, die mit Milzbrandkultur durchtränkt war, angezogen wurden; er schloß daraus, daß die Milzbrandbacillen eine Substanz sezernieren, die die Leukocyten anziehe.

Sehr eingehend hat Leber die Erscheinung der Chemotaxis bei der Entzündung studiert. Leber hat in seinem großen Werke: „Die Entstehung der Entzündung“ [56]) die Wirkung der verschiedensten Entzündungerregenden Schädlichkeiten am Auge des Kaninchens untersucht. Er brachte die zu untersuchenden Substanzen entweder frei in die vordere Augenkammer oder in den Glaskörper, oder er führte sie, in Glasröhrchen eingeschlossen, in die vordere Augenkammer ein.

Leber stellte fest, daß mechanische Reizung nur geringen Effekt hat: aseptische Einführung von Glas, Kohlepartikelchen, Gold, Platin, führte nur ganz geringe Entzündungserscheinungen und eine ganz unbedeutende Leukocytenauswanderung herbei. Bei den Schwermetallen wird die letztere durch eine, wenn auch minimale, Lösung der betreffenden Substanzen in den Körperflüssigkeiten erklärt. Von den Metallen wirkte am stärksten das Quecksilber, das intensive eitrige Entzündung hervorruft. Das regulinische Quecksilber ist in den Körpersäften in gewissem Grade löslich (bezw. bildet mit den Bestandteilen derselben lösliche Verbindungen), was daraus hervorgeht, daß das Quecksilber bei Einreibung in die äußere Haut in das Blut und die Säfte übergeht und im Harn nachgewiesen werden kann. Es darf daher angenommen werden, daß auch bei dem Entzündungsversuch am Auge eine lösliche Hg-Verbindung entsteht, deren andauernde Einwirkung die Entzündung und Eiterung hervorruft. — Für das Kupfer konnte der direkte Nachweis der Löslichkeit im Auge erbracht werden: bei Einführung von Kupferstäbchen in die vordere Augenkammer erhielt Leber an dem Exsudat wie an der Cornea Kupferreaktion; bei Einführung von Kupferfeile in die vordere Augenkammer wurden die Kupferteilchen in dem, durch sie hervorgerufenen, eitrigen Exsudat vollkommen gelöst. — Das Blei hat viel geringere entzündungserregende Wirkung als das Kupfer; dies steht mit der großen Schwerlöslichkeit des kohlensauren Bleis in Einklang. — Eisen, Silber, Gold und Platin besitzen nur sehr geringe entzündungserregende Wirkung, entsprechend ihrer geringen Löslichkeit in Körperflüssigkeiten. — Wenn man durch Vergrößerung der Oberfläche die Lösung der Schwermetalle begünstigt (Einbringung von fein verteiltem Goldstaub), so wird dadurch die Fähigkeit, Entzündung (auch auf Abstand) zu erregen, begünstigt. — Leber untersuchte ferner die Wirkung von Quecksilberoxyd, Quecksilberjodid, arseniger Säure, Gummi

gutti, Krotonöl, Terpentinöl, Kantharidin, Thiodiglykolchlorid, Jequirity, Indigo, Harnsäure. — Quecksilberoxyd (in Wasser sehr wenig löslich) und Quecksilberjodid (in ca. 6000 Teilen Wasser löslich, bei Gegenwart von Chlornatrium besser löslich) besitzen intensive nekrotisierende Wirkung, an welche sich erst in weiterem Umfang eine wenig ausgebreitete, eitrige Entzündung anschließt. — Arsenik bewirkt anfangs nur ausgedehnte Zellnekrose und erst nach längerer Zeit (nach mehreren Tagen) eitrig-fibrinöse Exsudation, die aber in beträchtlichem Abstand von dem Ort des Entzündungsreizes beginnt, und erst allmählich zu diesem vordringt. — Gummi gutti, als konzentrierte Emulsion injiziert, bewirkt starke Entzündung und nach 24 Stunden bereits beträchtliche, später noch stark zunehmende, Eiteransammlung. — Krotonöl ruft unverdünnt Nekrose der betroffenen Teile, daneben beträchtliche Eiterung hervor; die Leukocyten treten — eben wegen der nekrotisierenden Wirkung — nicht bis an das Krotonöltröpfchen heran. Auch bei starker Verdünnung (1:50—100 Öl) bleibt die nekrotisierende Wirkung des Krotonöls noch sehr ausgesprochen; gleichzeitig treten aber die Leukocyten bis unmittelbar an den Ort der Schädlichkeit heran: das verdünnte Krotonöl umgibt sich mit einem Hof von Eiterzellen. Da der Kulturversuch die Abwesenheit von Bakterien ergibt, ist die Leukocytenansammlung nur durch die chemotaktische Wirkung des Krotonöls bedingt. Immerhin ist die Eiterbildung keine sehr erhebliche. — Auch bei der Einbringung von Terpentinöl in die vordere Augenkammer ist die Leukocytenansammlung keine bedeutende; es tritt allerdings nach Leber ein eitrig-fibrinöses Exsudat und ein kleines Hypopyon auf; bei etwas größerer Menge Terpentinöl scheint aber wiederum die stark nekrotisierende Eigenschaft der Substanz eine erheblichere Leukocytenauswanderung zu verhindern. — Kantharidin bewirkt sehr starke entzündliche Hyperämie, Gewebsnekrose, Bildung von nur mäßigem, wesentlich fibrinösem, Exsudat und geringe Emigration von Leukocyten. — Thiodiglykolchlorid, $S<\begin{matrix}CH_2-CH_2Cl\\ CH_2-CH_2Cl\end{matrix}$, von V. Meyer dargestellt, ist eine außerordentlich heftig nekrotisierend wirkende Substanz. Bei zufälliger Aufbringung einer kleinen Menge alkoholischer Lösung auf die Haut entstand eine sehr langwierige, tiefgehende, nekrotisierende Entzündung; nach Einbringung eines minimalen Tröpfchens in den Konjunktivalsack entstand starke Chemosis, Trübung der Cornea, fibrinöse Ausscheidung auf der Conjunctiva; nach 16 Tagen stieß sich die Haut beider Lider mit den Haaren in der Breite von $1-1\frac{1}{2}$ cm in continuo ab. In die vordere Kammer eingeführt, bewirkt die Substanz mäßige Eiteransammlung. — Jequirity bewirkt (nach einer Inkubationszeit von ca. 24 Stunden) Chemosis, Hornhauttrübung, fibrinöse Exsudation auf der Conjunctiva, eitrige Infiltration der Randzone der Hornhaut und zuletzt ausgedehnte diphtheroide Veränderung des oberen Tarsalteiles und der Übergangsfalte der Bindehaut. Die nekrotisierende Wirkung des — in minimalen Mengen bereits äußerst heftig wirkenden — Jequirity überwiegt (wie bei Kantharidin und anderen der vorgenannten Substanzen) die leukocytenanlockende Wirkung. — Indigo, wiewohl in Wasser völlig unlöslich, bewirkt, in die vordere Kammer gebracht, merkwürdigerweise heftige Entzündung mit Perforation der Cornea, ähnlich wie bei Einbringung von Staphylokokken; durch den Kulturversuch wurde die vollständige Keimfreiheit des, vorher im Dampftopf sterilisierten, Indigos konstatiert. Die Entzündung charakterisiert sich als akute Iritis mit eitrig-fibrinösem Exsudat und mit, durch den Indigo

blau gefärbtem, Hypopyon. Der Farbstoff vermindert sich durch Resorption; die Resorption erfolgt wahrscheinlich, wie bei anderen körnigen Substanzen, durch Aufnahme in Leukocyten und Rückwanderung der, mit Körnchen beladenen, Zellen in das umgebende Gewebe. — Harnsäure bewirkt weder bei Einstäubung in den Konjunktivalsack noch nach Einführung in die vordere Kammer irgend erhebliche Entzündung (sogar geringere als Einführung von fein gepulvertem Zinnober). Die Harnsäure ist also nicht als ein, primär Entzündung veranlassender, Körper zu betrachten. — Von den aufgeführten Körpern erhielt also LEBER hauptsächlich nur von Gummi gutti, Krotonöl und Terpentinöl ausgesprochene Chemotaxis. Auch bei diesen Körpern war die chemotaktische Wirkung anfangs beeinträchtigt durch die nekrotisierende Wirkung. Je mehr die letztere zurücktrat, bezw. durch Verdünnung abgeschwächt wurde, desto stärker trat die erstere in die Erscheinung. — Die ausgesprochenste Chemotaxis erhielt LEBER bei der Benutzung von Bakterienkulturen. Daß hierbei nicht die Bakterien an sich, sondern ihre Stoffwechselprodukte (bezw. die chemischen Substanzen ihrer Zelleiber) wirksam waren, bewies LEBER dadurch, daß er auch bei Vernichtung der lebenden Keime (abgetötete Staphylococcuskulturen) die gleiche eiterungserregende Wirkung erzielte. Er konnte sogar aus den Staphylococcuskulturen eine krystallinische Substanz, Phlogosin, darstellen, die heftige entzündungserregende Wirkungen zeigte*).

LEBER führte des weiteren eine Reihe von Versuchen aus, bei denen er kleine, mit verschiedenen chemischen Substanzen beschickte, Glasröhrchen (aseptisch) in die vordere Augenkammer brachte. Bei dieser Versuchsanordnung kommen die schädigenden Substanzen nicht direkt mit den Geweben des Auges in Berührung und vermögen daher nicht so starke nekrotisierende Wirkung auszuüben. Zur Einwirkung kommt nur das, was sich von den, in den Röhrchen enthaltenen, Körpern in der Gewebsflüssigkeit löst. Alle chemischen Körper, welche Eiterung hervorbringen, müssen Attraktion der Leukocyten verursachen; die Stärke dieser Attraktion muß sich mittels der Röhrchenmethode messen lassen. LEBER stellte zunächst Versuche mit Quecksilber an, von dem er ein kleinstes Tröpfchen, sowie mit Kupfer, von dem er ein Stück dünnen Drahtes in das Glasröhrchen brachte. In beiden Fällen bildete sich im Glasröhrchen ein Eiterungsprozeß (während die Gewebe nur ganz geringgradige Entzündungserscheinungen zeigten). Positives Resultat (i. e. Leukocytenansammlung im Glasröhrchen) erhielt LEBER ferner mit Zinnober und Indigo; etwas schwächer mit Schwefel und Phosphor; selbst das unlösliche Baryumsulfat, krystallinische Kieselsäure und Graphit gaben im Vergleich zu den Kontrollröhrchen deutliche postive Resultate; sehr gering, aber immer noch wahrscheinlich als positiv zu betrachten, war das Resultat bei Goldpulver und Platinschwarz. Von Säuren wurde positive Wirkung erhalten bei Borsäure, dagegen kein Erfolg bei Harnsäure und bei Salicylsäure; ebensowenig bei Magnesia, die als alkalische Substanz geprüft wurde. Dagegen erhielt LEBER ein positives Resultat bei Chininsulfat (Einbringen von fein gepulverter Substanz in die untere Hälfte des Röhrchens). Dieses Resultat stimmt durchaus nicht zu der, von BINZ zuerst konstatierten, Tatsache, daß Chinin bereits in stark verdünnten Lösungen die Leukocyten lähmt (s. Kap. III, S. 229). LEBER stellte Versuche an, bei denen Quecksilber und Chinin

*) Vergl. d. Kapitel über Toxine.

zu gleicher Zeit zur Einwirkung kamen. Die Versuche zeigten, „daß das Chininsulfat nicht nur nicht imstande war, die Einwanderung der Leukocyten in das, mit Quecksilber gefüllte, Röhrchen zu hindern, sondern daß eine solche sogar in das, mit Chinin gefüllte, Röhrchen selbst stattfand, die aber im Vergleich mit der des Quecksilberröhrchens verzögert und auch geringeren Grades war. Die Menge des Eiters in dem Chininröhrchen war aber doch ziemlich bedeutend und unverhältnismäßig größer, als sie jemals bei Röhrchen mit destilliertem Wasser oder mit 0,75 % NaCl-Lösung beobachtet wurde. Es scheint hieraus zu folgen, daß das Chininsulfat in sehr geringer Konzentration keine lähmende, sondern vielmehr eine begünstigende Wirkung auf die Wanderung der Leukocyten ausübt". Die stärkste Eiteransammlung in den Glasröhrchen erhielt LEBER bei Anwendung sterilisierter Staphylokokkenmasse sowie von wässerigen oder alkoholischen Extrakten aus Staphylococcuskulturen. — Sehr stark war auch die Eiteransammlung bei Anwendung von Krotonöl. Bei Benutzung von arseniger Säure sowie von Jequirity fand dagegen gar keine Einwanderung von Leukocyten in die Röhrchen statt.

LEBER hat schließlich in ingeniösen, mühsamen Versuchen nachgewiesen, daß eiterungserzeugende Substanzen auch im strömenden Blute selbst, ohne auf ein Gewebe bezw. die Gefäßwand entzündungserregende Wirkung auszuüben, auf die Leukocyten anlockend wirken. LEBER führte in die aseptisch bloßgelegte Vena jugularis eines Kaninchens ein ca. 1 cm langes, spitzes, leicht konisch geformtes Glasröhrchen ein, das am Grunde einen Quecksilbertropfen enthielt, und darüber mit 0,75 % NaCl-Lösung gefüllt war. (Das Röhrchen mit Inhalt wurde vorher im Dampftopf sterilisiert.) Das Röhrchen wurde durch eine hakenförmige Biegung in dem Gefäß befestigt. Die Blutzirkulation durch die Vene war vollkommen erhalten. Bei der Herausnahme (am 3. Tage) zeigte sich das Glasröhrchen mit Leukocyten gefüllt: es ist also unter der chemotaktischen Wirkung des Quecksilbers (bezw. löslicher Hg-Verbindungen) eine „wahre Eiterbildung direkt aus dem Blut" zustande gekommen. LEBER schließt aus seinen Versuchen, daß bei allen (durch chemische Mittel wie durch Bakterien hervorgerufenen) Entzündungen die Leukocyten durch lösliche chemische Produkte angelockt werden, daß also die Emigration der weißen Blutkörperchen in letzter Linie auf die chemotaktische Wirkung der entzündungserregenden Substanzen (bezw. der, unter ihrer Einwirkung auf Gewebe und Gewebssäfte sich bildenden, Produkte) zurückzuführen sei. LEBER schreibt*): „Was die Auswanderung der weißen Blutkörper betrifft, so dürfen sowohl Blutdruck als vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände nur Umstände sein, welche das Durchtreten der Leukocyten begünstigen, und die für die oft so große Massenhaftigkeit und Geschwindigkeit der Auswanderung keine Rechenschaft geben. Die eigentliche Ursache muß wohl in den Umständen gesucht werden, welche die latente Bewegungsfähigkeit der Leukocyten anregen und die nach außen gehende Richtung derselben bestimmen."

LEBER hat die ersten Mitteilungen über die Bedeutung der Chemotaxis im Jahre 1888 gemacht[55]. Sein großes Werk über Entzündung ist 1891 erschienen[56]. Zwei Jahre nach der ersten LEBERschen Publikation veröffentlichten MASSART und BORDET (offenbar ohne die LEBERschen Arbeiten zu kennen) Untersuchungen über Chemotaxis der Leukocyten, die, namentlich in Frankreich, große Beachtung gefunden haben

*) l. c. S. 475.

und die der Ausgangspunkt einer Anzahl weiterer Arbeiten französischer Autoren geworden sind[57–59]).

MASSART und BORDET unterscheiden an den Leukocyten eine taktile und eine chemische Empfindlichkeit. Die taktile Empfindlichkeit erklärt das Anhaften an festen Körpern, die Lokomotion, das Durchtreten durch die Gefäßwand, das Einwandern in Fremdkörper. Die taktile Empfindlichkeit erklärt auch den, von RANVIER beschriebenen, Anblick der Leukocyten in einem, einem Objektträger anhängenden, Flüssigkeitstropfen: die an der Glaslamelle befindlichen Leukocyten breiten sich aus, um mit möglichst großer Oberfläche mit dem festen Körper Kontakt zu gewinnen; diejenigen, die sich an der freien Oberfläche befinden, stoßen Pseudopodien aus (wegen der Oberflächenspannung — PLATEAU und VAN DER MENSBRUGGHE); die Leukocyten in der Mitte des Tropfens behalten ihre sphärische Gestalt. Vermöge der taktilen Empfindlichkeit wandern die Leukocyten in ein Stück Hollundermark, das in den Lymphsack eines Frosches eingeführt wird, und erfüllen in weniger als 24 Stunden alle Hohlräume des Hollundermarkes. Die taktile Empfindlichkeit äußert sich schwächer an glatten als an rauhen Oberflächen; daher wandern in Glaskästchen oder Glasröhren sehr viel weniger Leukocyten ein, als in Hollundermark, und bleibt daher der Inhalt der Röhrchen, wenn er mit indifferenter Flüssigkeit, Wasser, 0,75 % NaCl-Lösung, Nährbouillon etc. gefüllt ist, ganz oder fast vollständig klar. Ganz anders, wenn in die Glasröhrchen Substanzen gefüllt werden, die auf die Leukocyten eine chemische Anlockung, „Chemotaxis", ausüben. Der Inhalt der Röhrchen ist dann stark getrübt und zeigt sich bei mikroskopischer Untersuchung aus weißen Blutkörperchen, die sich lebhaft bewegen, zusammengesetzt. MASSART und BORDET brachten Glasröhrchen, die mit Kulturen von Staphylococcus, Milzbrand, Typhus, Hühnercholera gefüllt waren, in die Bauchhöhle von Fröschen und beließen sie 24 Stunden darin. Die Röhrchen zeigten sich mit Leukocyten dicht gefüllt; die stärkste Anziehungskraft übte der Staphylococcus aus. Röhrchen, die mit verschiedenen Nährböden — ohne die Bakterien — gefüllt waren, blieben von Leukocyten frei. Die Attraktion für die Leukocyten blieb aber die gleiche, wenn die Bakterien in den Röhrchen abgetötet, also nur noch ihre Stoffwechselprodukte wirksam waren. — MASSART und BORDET untersuchten weiter verschiedene Abbauprodukte der Eiweißkörper: Kreatin, Kreatinin, Allantoin, Leucin etc. Von diesen schien nur das Leucin eine stärker anlockende Wirkung auszuüben. Wenn die Leukocyten (durch gleichzeitigen Zusatz von Chloroform, Paraldehyd o. ähnl.) gelähmt wurden, so fand keine Chemotaxis statt. Jedoch gelang es nicht, durch subkutane Injektion von Chinin, Kokain, Chloralhydrat, Sulfonal, Antipyrin die Bewegungsfähigkeit der Leukocyten bezw. ihre Reizbarkeit gegenüber Staphylokokkenkulturen zu vernichten.

Eingehende Untersuchungen über die Chemotaxis der Leukocyten hat sodann GABRITSCHEWSKY ausgeführt[68]). Er hat seine Beobachtungen auch auf den Warmblüter (Kaninchen) ausgedehnt. Er benutzte kapillare Glasröhrchen von 15—20 mm Länge und 0,3 mm Durchmesser, die aseptisch eingeführt wurden. Die Einführung geschah beim Frosch in einen Lymphsack, bei der Kaulquappe oder dem Axolotl in den Schwanz, beim Kaninchen unter die Haut des Ohres. Die Substanzen, die eingeführt wurden, waren entweder durch Erhitzen auf 120° C oder durch Filtrieren durch CHAMBERLAND-Filter sterilisiert. Nach 24 Stunden wurden die Röhrchen herausgenommen, auf einen Objektträger entleert,

und die ungefähre Zahl der Leukocyten bestimmt. GABRITSCHEWSKY zeigt, daß nicht die taktile Reizbarkeit als Ursache des Einwanderns der Leukocyten anzusprechen sei; zu einer Aufschwemmung von Karminpulver wanderten nur sehr wenig Leukocyten hin. Auch ist die passive Einfuhr durch Flüssigkeitsströme auszuschließen; denn 10 % Lösungen von Neutralsalzen, die einen sehr lebhaften Flüssigkeitsstrom nach dem Röhrcheninneren anregen, bewirkten durchaus keine Ansammlung von Leukocyten. Es bleibt also für die Einwanderung der Leukocyten in, mit gewissen Substanzen gefüllte, Röhrchen nur die Erklärung der chemischen Empfindlichkeit, der Chemotaxis. GABRITSCHEWSKY teilt die von ihm geprüften Körper in 3 Gruppen:

1. Körper mit negativer Chemotaxis:
   10 % Lösungen der Salze des Natrium und des Kalium;
   Milchsäure in Konzentrationen von 0,1 bis 10 %;
   Glycerin 1 bis 10 %;
   Galle;
   Alkohol 10 %;
   Chloroform in wässeriger Lösung;
   Chinin 0,5 % Lösung;
   Jequirity, wässerige Maceration;
   Bacillus der Hühnercholera, sterilisierte Kultur.
2. Substanzen ohne ausgesprochene Chemotaxis:
   Destilliertes Wasser;
   Karminpulver, in Wasser aufgeschwemmt;
   Schwache Lösungen der Salze des Natrium und Kalium (0,1 bis 1 %);
   Karbolsäure;
   Antipyrin 1 %;
   Phloridzin 1 %;
   Papayotin 1 % (für den Frosch);
   Glykogen 1 %;
   Pepton 1 %;
   Bouillon;
   Humor aqueus;
   Blut.
3. Substanzen mit positiver Chemotaxis:
   Papayotin 1 % (für das Kaninchen);
   Floride, sowie sterilisierte, Kulturen von Bacillus pyocyaneus, prodigiosus, anthracis, typhi, Bacillus des Schweinerotlaufs etc. — kurz, sämtliche untersuchten Bakterien, mit Ausnahme der Bacillen der Hühnercholera.

Zu der Gruppe 2 gehören Wasser, schwache Salzlösungen, Nährstoffe und Körperflüssigkeiten. Daß Antipyrin und Karbolsäure in dieser Gruppe erscheinen, kommt wohl daher, daß sie, wegen ihrer Leichtlöslichkeit und Diffusibilität, bald aus den Röhrchen ausgelaugt werden. Es wäre eher zu erwarten gewesen, sie in der Gruppe 1 anzutreffen. Zu dieser Gruppe der Körper mit negativer Chemotaxis gehören die Substanzen mit Protoplasmagiftwirkung (Chinin, Chloroformwasser). Zu der Gruppe 3, den Körpern mit ausgesprochen positiver Chemotaxis, gehören die Kulturen sämtlicher untersuchter, pathogener, wie nicht pathogener, Bakterien, und zwar macht es keinen auffallenden Unterschied, ob lebende Bakterien oder durch Hitze abgetötete Kulturen oder die filtrierte Kulturflüssigkeit ohne die Bakterien zur Einwirkung kommen. Eine auffallende Ausnahme bilden die Bacillen

der Hühnercholera, deren frische Kulturen jedesmal deutliche negative Chemotaxis ausübten.

(Die Bezeichnung Gabritschewskys „Körper mit negativer Chemotaxis“ ist übrigens willkürlich gewählt. Gabritschewsky zählt unter die „Körper mit indifferenter Chemotaxis“ diejenigen, die, wie Wasser oder dünne Salzlösungen, eine mäßige Zahl Leukocyten im Röhrchen erkennen lassen. Körper, bei denen sich nur vereinzelte Leukocyten entdecken lassen, nennt er dann „Körper mit negativer Chemotaxis“.)

Sehr wichtige und interessante Untersuchungen über die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und ihre Beziehung zur Entzündung und Eiterung hat sodann H. Buchner angestellt[61—63]. Buchner geht davon aus, daß weitaus die stärkste chemotaktische Wirkung von Bakterienkulturen (lebenden oder abgetöteten) ausgeübt wird. Es wird nun gewöhnlich angenommen, daß es die löslichen Stoffwechselprodukte seien, die die Leukocyten anlocken. Buchner zeigte nun, daß nicht nur diese, sondern auch — und zwar in ganz hervorragendem Maße — die Körpersubstanz der Bakterien selbst starke chemotaktische Wirkungen entfalte. Die Körpersubstanz der Bakterien besteht hauptsächlich aus Eiweißstoffen. Buchner brachte dieselben in folgender Weise zur Darstellung: Er streifte von einer größeren Anzahl Kartoffelkulturen, z. B. von Bacillus pyocyaneus, die Bakterienmasse vorsichtig ab und verrieb sie in einer Reibschale mit etwas Wasser. Dann setzte er zu dem feuchten Bakterienbrei das 50fache 0,5 % Kalilauge. In dieser quillt der Bakterienbrei in der Kälte zu einem zähen Schleim, der sich auf dem Wasserbade allmählich verflüssigt. Nach einigen Stunden ist der größte Teil der Bakterienmasse gelöst. Nach dem Filtrieren erhält man ein klares, grünliches Filtrat, dem man nunmehr vorsichtig verdünnte Essig- oder Salzsäure zusetzt, bis eben schwach-saure Reaktion eintritt. Dabei scheidet sich ein voluminöser Niederschlag von Pyocyaneusprotein ab. Derselbe wird auf einem Filter ausgewaschen und sodann in wenig Wasser verteilt. Hierauf werden einige Tropfen Sodalösung bis zur schwach-alkalischen Reaktion zugefügt, wodurch sich der Niederschlag löst. Man kann so z. B. eine ca. 10 % Lösung erhalten. Dieselbe besitzt dunkelbraune Farbe und zeigt Neigung, in der Kälte zu gelatinieren. Die chemischen Reaktionen stellen das Bakterienprotein den Pflanzenkaseinen an die Seite. Ganz ebenso wie aus den Pyocyaneusbacillen, läßt sich aus den Friedländerschen Pneumoniebacillen, aus Staphylokokken etc. ein Bakterienprotein gewinnen. Die Ausbeute ist bei Bacillus pyocyaneus eine gute; Buchner erhielt aus 13,254 g feuchten Bakterienbreis, die 1,44 g trockener Bakteriensubstanz entsprachen, nach Digestion mit 0,5 % Kalilauge, vorsichtigem Ausfällen mit Essigsäure, Filtrieren und Trocknen des Rückstandes: 0,2739 g trockenes Protein = ca. 20 Proz. der Bakterientrockensubstanz. Bei anderen Bakterienarten war die Ausbeute viel geringer. Doch gelang es, bei Staphylococcus pyogenes aureus, Bacillus Friedländeri, Bacillus typhi, Bacillus subtilis, Bacillus acidi lactici und beim roten Kartoffelbacillus durch das Verfahren genügende Mengen der betreffenden Proteine zu gewinnen. (Bei Bacillus prodigiosus war das Resultat ein negatives.) — Buchner hat nun an diesen Bakterienproteinen Versuche über Chemotaxis angestellt. Er brachte die Substanzen in enge, in der Mitte spindelförmig erweiterte, Glasröhrchen und schmolz dieselben an beiden Enden zu. Die verschlossenen Röhrchen wurden durch längeres Kochen sterilisiert und dann — unter aseptischen Kautelen — Kaninchen unter die Rückenhaut

geschoben, und schließlich die Spitzen subkutan abgebrochen. Durch mikroskopische Untersuchung und Probekulturen wurde jedesmal ermittelt, ob nicht etwa Bakterienkeime bei den Versuchen miteingeführt waren. Nach 2—3 Tagen wurden die Röhrchen herausgenommen. Es fand sich bei allen untersuchten Bakterienproteinen in den freien Enden der abgebrochenen Röhrchen, die im Zentrum noch flüssiges Protein enthielten, ein mehrere Millimeter langer Pfropf faserstoffhaltigen Eiters, der mikroskopisch aus zahllosen Rundzellen bestand. Die Proteine der Bakterienleiber wirken somit ausgesprochen chemotaktisch. Ganz besonders stark wirkt das Protein des Typhusbacillus.

BUCHNER hat dann weiter die Abbauprodukte der Eiweißkörper (in Form reiner sterilisierter Lösungen) auf ihre chemotaktische Wirkung geprüft. Er brachte je 4, an dem einen Ende zugeschmolzene, Glaskapillaren von 5 cm Länge und 0,25—1,0 mm Weite, mittels eines feinen Drahtes zu einem Bündel vereint, in eine, mit sterilen Instrumenten angelegte, Hauttasche. Die Röhrchen, deren zugeschmolzene Enden ca. 1 cm frei nach außen, mit Neigung nach unten, hervorragten, wurden mit einer Naht sicher fixiert. Nach 24 Stunden wurden sie herausgenommen. Zwei der Röhrchen wurden zur mikroskopischen Untersuchung, zwei zur Kontrollaussaat verwandt. — Kreatin, Kreatinin und Allantoin waren bereits von MASSART und BORDET geprüft und als wirkungslos erkannt worden. BUCHNER untersuchte: buttersaures und valeriansaures Ammoniak (1 %), Trimethylamin (2 %), Ammoniak (2 %), Leucin (1 %), Tyrosin (1 %), salzsaures Glykokoll (1 %), Harnstoff (5 %), harnsaures Ammoniak (1 %) und Skatol (1 %). Von diesen Stoffen zeigten die meisten „negative Chemotaxis“ (wie bei GABRITSCHEWSKY). Andere verhielten sich indifferent, d. h. sie wirkten weder anziehend noch abstoßend; es fand sich dann in den Röhrchen eine mäßige Menge von Leukocyten, ungefähr ebensoviele wie bei den Kontrollversuchen mit 0,7 % Kochsalzlösung. Nur Glykokoll und Leucin zeigten bei einigen Versuchen eine stärkere chemotaktische Wirkung. Immerhin war dieselbe mit der, durch Bakterienproteine herbeigeführten, nicht zu vergleichen.

BUCHNER hat dann weiter Pflanzenkaseine, mit denen die Bakterienproteine, wie erwähnt, chemisch große Verwandtschaft zeigen, auf chemotaktische Wirkung geprüft. Er untersuchte zunächst das, aus Weizenkleber dargestellte, Glutenkasein. Das trockene Präparat ist fast unlöslich in Wasser. Es wurde (analog wie bei der Darstellung der Bakterienproteine) durch Digestion mit 0,5 % Kalilauge gelöst, mit verdünnter Salzsäure ausgefällt, der Niederschlag in Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Sodalösung gelöst. Bei den Versuchen am Tier nun, die teils mit Kapillarröhrchen, teils mit aseptisch eingeschobenen, nachher abgebrochenen, Spindelröhrchen ausgeführt wurden, erwies sich das Glutenkasein, zu 5—10 Proz. in schwach-alkalischer Lösung, als stark leukocytenanlockend. In den Röhrchen, namentlich in den größeren Spindelröhrchen, fanden sich nach zwei Tagen dichte Pfropfen, die nur aus Eiterkörperchen bestanden. Die Lösung des Glutenkaseins war vor der Anwendung sicher sterilisiert, und in den gebildeten Ansammlungen von Eiterkörperchen vermochte die sorgfältigste mikroskopische und bakteriologische Untersuchung keine Spur von lebenden Keimen nachzuweisen. Auch ein frisch aus Weizenmehl hergestelltes Kasein, bei dem Verunreinigung mit Bakterien oder Bakterienstoffen sicher ausgeschlossen war, zeigte genau die gleiche chemotaktische Wirkung. Ebenso erwies

sich Legumin, nach ähnlicher Methode aus Erbsen hergestellt, zu 5 bis 10 Proz. in schwach-alkalischer Lösung, kräftig anlockend für Leukocyten. Es ergab sich also das höchst interessante Resultat, daß die, chemisch durchaus indifferenten, Pflanzeneiweißstoffe ausgeprägte chemotaktische Wirkung ausüben. Pflanzenkaseine sind reichlich in Weizen- und Erbsenmehlbrei enthalten. Dementsprechend ergab subkutane Injektion solchen Breis beim Kaninchen binnen zwei Tagen starke Leukocytenanlockung. Die ziemlich kompakten Reste der injizierten Emulsionen zeigten sich umhüllt von einer dünnen Schicht gelblich verfärbten, mit Leukocyten stark infiltrierten, Bindegewebes; im Inneren waren sie durchsetzt mit Leukocyten, die stellenweise zu ganz enormen Massen angehäuft waren. Mikroskopische Schnitte ließen zahllose Leukocyten erkennen, die den Brei in allen seinen Schichten durchsetzten. BUCHNER zeigte noch durch einen Kontrollversuch, daß die Leukocytenansammlung nicht etwa durch einen taktilen Reiz der Stärkekörner auf die Leukocyten erzeugt worden sei. Er injizierte einem Kaninchen eine Emulsion von sterilisiertem Kieselguhr mit 0,7 % Kochsalzlösung. Nach 3 Tagen fanden sich nur wenige Leukocyten an der Oberfläche der injizierten Infusorienerde. Dem gleichen Kaninchen injizierte BUCHNER an einer anderen Stelle eine gleiche Menge Kieselguhr, die aber mit einer Lösung von Glutenkasein in Emulsion gebracht war. In diesem Falle hatte sich eine Art von gelblich gefärbter, mit enormen Massen von Leukocyten infiltrierter, Bindegewebsmembran um die Infusorienerde gebildet, und auch zwischen die oberflächlichen Schichten des Kieselguhrs waren Leukocyten eingedrungen. — Reines Stärkemehl äußert keine chemotaktische Wirkung, ebensowenig eine 1 % Lösung von Dinatriumphosphat. Es ist also die anlockende Wirkung des Weizenmehlbreies auf das Glutenkasein zu beziehen. — Eiweißpepton (von Grübler) äußerte keine Lockwirkung auf Leukocyten. Dagegen zeigte Leim in Form von reinster Gelatine (10 %), sowie Hausenblasenleim, wie auch frisch aus dekalzinierten Kalbsknochen hergestellter Knochenleim, starke chemotaktische Wirkung. BUCHNER hat schließlich aus Muskel-, Lungen-, Nieren-, Lebergewebe Alkalialbuminate dargestellt (durch Digestion mit 3 % Kalilauge, Filtration, Fällung mit verdünnter Salzsäure und Lösung mittels verdünnter Sodalösung): auch diese (zu 5—10 Proz.) wirkten stark anlockend auf Leukocyten. Besonders kräftig scheint das Alkalialbuminat der Leber zu wirken.

Werden chemotaktisch wirkende Substanzen intravenös injiziert, so findet eine starke Zunahme der Leukocyten im Blute statt. BUCHNER sah bei täglicher Injektion von je 2 ccm einer 8 % Lösung von Pyocyaneusprotein das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen von 1 : 318 bis auf 1 : 38 (am vierten Tage) steigen. Die absolute Zahl der roten Blutkörperchen blieb hierbei fast unverändert. Die Berechnung ergab eine absolute Zunahme der weißen Blutkörperchen um das 7fache. — Bei subkutaner Injektion von Glutenkasein (täglich 5 ccm 10 % Lösung) hob sich das ursprüngliche Verhältnis von Leukocyten zu Erythrocyten von 1 : 324 auf 1 : 88; die absolute Zunahme der weißen Blutkörperchen betrug das 3,2fache. — Durch intravenöse Injektion von Alkalialbuminat aus Kalbsmuskel wurde eine Steigerung der Verhältniszahl von 1 : 466 auf 1 : 148, eine absolute Zunahme um das 3fache, erzielt.

Durch die BUCHNERschen Versuche ist die chemotaktische Wirkung des Inhaltes der Bakterienleiber sichergestellt. Dieselbe kann aber nur erfolgen, wenn dieser Inhalt in Lösung geht. Dies geschieht, wenn die

Bakterien im Gewebe in Evolution geraten und zugrunde gehen. Nach MASSART und BORDET fehlen bei dem Milzbrand der Nager, bei der Sputumseptikämie der Kaninchen die Leukocytenansammlungen. Der Grund hierfür liegt nach BUCHNER darin, daß hier nur unbegrenzte Vermehrung und kein Untergang von Bakterienzellen stattfindet. Sowohl der Milzbrandbacillus als der Diplococcus pneumoniae enthalten anlockende Stoffe; sie können chemotaktisch wirken, wie sich beim Anthraxkarbunkel und in der pneumonischen Lunge des Menschen zeigt, wo die Entwickelungsbedingungen für diese Mikroorganismen weniger günstige sind (i. e. zahlreiche Bakterien im Gewebe zum Absterben gelangen); beim Kaninchen kommen sie nicht zur Einwirkung, weil sich die Bacillen hier nur vermehren, nicht absterben und sich lösen.

BUCHNER bespricht schießlich die Eiterung, i. e. Leukocytenansammlung, bei subkutaner Injektion von Trimethylamin, Kadaverin (Pentamethylendiamin), Terpentin, Kalomel, Quecksilber. Es sind dies lauter nekrotisierende, ihre nächste Umgebung schwer schädigende, Substanzen. Es ist nach BUCHNER widersinnig, eine direkte Anlockung von Leukocyten durch solche Substanzen anzunehmen; aber eine indirekte, durch gewisse Umwandlungsprodukte der Gewebe verursachte, vermögen wir uns wohl vorzustellen.

Weitere Untersuchungen über die Wirkung chemotaktischer Substanzen hat BORISSOW [66]) ausgeführt. Derselbe richtete seine Aufmerksamkeit zugleich auf die verschiedenen Zellformen unter den austretenden weißen Blutköperchen. BORISSOW stellte seine Versuche an Hunden, Kaninchen und Fröschen an. Er benutzte an einem Ende zugeschmolzene Glasröhrchen von 18—20 mm Länge und 1,3—1,5 mm Weite. In diese wurden am zugeschmolzenen Ende in der Ausdehnung von 6—8 mm verschiedene Substanzen eingebracht; der übrig gebliebene Raum (10 bis 12 mm) wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Mit Hilfe eines Troikarts wurden die Röhrchen (unter aseptischen Kautelen) unter die Haut der Versuchstiere eingeführt und 3—5 cm vorgeschoben. Die Dauer der Versuche war länger wie bei den früheren Beobachtern; sie betrug im Mittel 4—6 Tage. BORISSOW hat folgende Substanzen untersucht: 0,75 % Kochsalzlösung, Kupfer, Quecksilber, Phosphor (amorph), arsenige Säure, Terpentinöl, Krotonöl, Dibenzoylputrescin, Erbsenmehl, Weizenmehl, subkutanes Fettgewebe, Muskelsubstanz, Gehirnsubstanz, Hodensubstanz und sterilisierte Kulturen verschiedener Mikroorganismen, nämlich Spirillum cholerae, Bacillus Finkler-Prior, Bacillus anthracis, Bacillus tuberculosis, Bacillus pneumoniae Friedländer, Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes. Die Resultate, die BORISSOW erhielt, sind folgende:

0,75 % NaCl-Lösung zeigte keine leukocytenanlockende Wirkung.

Kupfer hatte beim Hund, Kaninchen wie Frosch ziemlich stark anlockende Wirkung.

Quecksilber wirkte bei Hunden gut anlockend, bei Fröschen sehr schwach, bei Kaninchen gar nicht.

Phosphor zeigte bei keinem der Tiere leukocytenanlockende Wirkung.

Arsenige Säure zeigte abstoßende Wirkung.

Terpentinöl und Krotonöl wirkten beide anlockend, aber je nach der Tierart verschieden. Bei Krotonöl fand sich nach 5 Tagen beim Hunde ein Eiterpfropf von 5 mm Länge, bei Terpentinöl nur eine

Trübung. Umgekehrt ergab sich beim Kaninchen nach 7 Tagen bei Terpentinöl ein Pfropf von 3 mm Länge, bei Krotonöl nur eine Trübung.

Dibenzoylputrescin wirkte gut anlockend auf die Leukocyten des Hundes, dagegen sehr schwach auf die des Kaninchens und des Frosches.

Weizenmehl und Erbsenmehl äußerten eine ziemlich beträchtliche anlockende Wirkung bei Hunden und Kaninchen; bei Fröschen war die Wirkung zweifelhaft.

Die chemotaktische Wirkung der verschiedenen toten Körpergewebe wurde nur am Hunde untersucht. Es ergab sich, daß alle Gewebe nur sehr schwach anlockend wirkten.

Von den untersuchten (sterilisierten) Kulturen verschiedener Mikroorganismen zeigten alle, außer denjenigen von Tuberkelbacillen, eine stark anlockende Wirkung auf die Leukocyten des Hundes. Am Kaninchen wurden nur Staphylococcus aureus und Bacillus anthracis untersucht, die beide anlockend wirkten. Bei Fröschen ergab sich nach 2 Tagen eine nur schwach anlockende Wirkung der Mikroorganismen, stärkere nur bei FINKLER-PRIORschen und Milzbrandbacillen. — Die verschiedenen Bakterienkulturen zeigten deutliche Unterschiede in der Stärke der Leukocyten-anlockenden Wirkung. Vier, an demselben Hunde gleichzeitig angestellte, Versuche ergaben folgendes: In dem Röhrchen mit (abgetöteten) Choleraspirillen fand sich ein Pfropf von 4 mm Länge am offenen Ende des Röhrchens, und weiter unten nur klare Flüssigkeit. In dem Röhrchen mit FINKLER-PRIORschen Bacillen lag ein Pfropf von 7 mm Länge am zugeschmolzenen Ende des Röhrchens zwischen den Bacillen. In dem Röhrchen mit Bacillus FRIEDLÄNDERI war die ganze Flüssigkeit (15 mm) eitrig getrübt. In das Röhrchen mit Bacillus tuberculosis war beinahe kein weißes Blutkörperchen eingedrungen. Lebende Milzbrandbacillen üben auf Leukocyten eine stark schädigende Wirkung aus. Nach Abtötung der Milzbrandbacillen durch Hitze häufen sich die Leukocyten am zugeschmolzenen Ende des Röhrchens, d. h. zwischen den Bacillen an, und zwar sowohl bei dem immunen Hunde wie bei dem Milzbrand-empfänglichen Kaninchen. Darnach ist anzunehmen, daß beim Milzbrand ein Teil der giftigen Substanzen durch die Sterilisation bei 100° C zerstört wird. — Bei Versuchen mit sterilisiertem Staphylococcus aureus häufen sich die Leukocyten nur am offenen Ende der Röhrchen an; sie werden dabei zum großen Teile ganz zerstört. Das Staphylokokkengift behält also bei 100° C seine starke Wirksamkeit bei. — Wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht, verhalten sich die verschiedenen Tierarten der gleichen chemotaktischen Substanz gegenüber sehr verschieden. Der Kaltblüter zeigt sterilisierten Bakterienkulturen gegenüber viel geringere Reizbarkeit seiner Leukocyten als der Warmblüter; Fleischfresser verhalten sich bestimmten Substanzen gegenüber ganz anders als Pflanzenfresser. Tiere der gleichen Art zeigen nach ihrem Alter beträchtliche Unterschiede; bei jungen Hunden bewirken Kupfer, Quecksilber, Dibenzoylputrescin eine viel stärkere Leukocytenanlockung als bei ausgewachsenen Tieren.

Was die verschiedenen Formen der weißen Blutkörperchen betrifft, so spielen nach BORISSOW die wichtigste Rolle die polymorphkernigen bezw. polynukleären Leukocyten. Ihre Zahl schwankte in den Leukocytenansammlungen des Hundes zwischen 75 und 99 Proz. Die Menge der mononukleären Zellen variierte zwischen 0,9 und 21 Proz. Bezüglich der Beteiligung der mononukleären Zellen

konnte BORISSOW seine Versuche (am Hund) in zwei Gruppen teilen. Zu der ersten Gruppe gehörten die Versuche mit den verschiedenen Gewebssubstanzen (0,9—2,5 Proz.), Streptococcus pyogenes (1,8 Proz.), Bacillus anthracis (2—3,4 Proz.), Bacillus tuberculosis (4,6 Proz.), — zu der zweiten Gruppe die oben aufgeführten chemischen Substanzen und die Kulturen von Mikroorganismen, welche für Leukocyten mehr oder weniger giftig sind, wie der Bacillus FRIEDLÄNDER, Bacillus FINKLER-PRIOR, der Cholerabacillus (14—21 Proz). — Im Blute von 2 normalen Kaninchen fand BORISSOW 35—38 Proz. der gesamten Leukocyten mit acidophilen bezw. amphophilen Granulis versehen (vergl. Kap. V). In den Eiteransammlungen des Kaninchens stellten sie 77—98 Proz. aller Leukocyten dar. Andere, in den Präparaten anwesende, mit polymorphem Kern versehene, Leukocyten, deren Prozentsatz zwischen 0,1 und 15,2 schwankte, gehören wahrscheinlich auch hierher, und waren nur unter dem Einfluß der entzündlichen Schädlichkeiten degeneriert. — Die Zahl der, als Gewebszellen anzusprechenden, Exsudatzellen (s. unten) war beim Hunde sehr gering (ca. 0,16 Proz.); beim Kaninchen war sie größer (0,1 bis 13 Proz.).

BUCHNER hat sich zuerst die Frage vorgelegt: Wie verhält sich die Leukocytenanlockung zu dem Entzündungsprozeß an den fixen Gewebselementen? Bewirken die chemotaktischen Stoffe nur Leukocytenanlockung oder stets auch gleichzeitig Entzündung? Kann die Leukocytenanlockung von der entzündlichen Reizung der fixen Gewebselemente experimentell abgetrennt werden, oder sind beide unauflöslich miteinander verbunden? Die Antwort lautet: Beim gefäßhaltigen Tier rufen die chemotaktischen Substanzen nie allein Leukocyten-Anlockung, sondern stets den Gesamtkomplex der Entzündungserscheinungen hervor. BUCHNER stellte Versuche mit subkutaner Injektion von Pyocyaneusprotein und von Glutenkasein an sich selbst an. In dem einen Falle wurde 1 ccm einer sorgfältig sterilisierten, stark verdünnten, 3,5 mg feste Substanz enthaltenden, Lösung von Pyocyaneusprotein unter die Haut des Vorderarmes eingespritzt. Die Wirkung war eine höchst auffallende: zwei Stunden nach der Injektion trat Schmerzgefühl entlang den Lymphbahnen des Armes auf; in der Umgebung der Injektionsstelle stellte sich leichte Schwellung ein. Am folgenden Tage war erysipelartige Schwellung und Rötung mit lebhaftem Schmerzgefühl in der Ausdehnung von zwei Handtellern rings um die Injektionsstelle vorhanden. Am dritten Tage war die erysipelartige Rötung und Schwellung noch ausgedehnter und hatte die eine Seite des Vorderarmes bis zum Handgelenk und hinauf bis zum Ellenbogengelenk ergriffen. Am vierten Tage erfolgte die allmähliche Rückbildung des Prozesses. — Viel weniger intensiv, aber immerhin deutlich ausgesprochen waren die Entzündungserscheinungen bei Injektion von Glutenkasein. Es wurde 1 ccm einer 1 % Lösung von Glutenkasein in steriler 0,6 % NaCl-Lösung unter die Haut des Vorderarmes injiziert. Die Menge war etwa dreimal größer als beim Pyocyaneusprotein; trotzdem war die Wirkung weit geringer. Im Prinzip aber war sie die nämliche: am Tage nach der Injektion ebenfalls erysipelartige Schwellung, Rötung und Temperaturerhöhung in Handtellerumfang rings um die Injektionsstelle, die aber bereits am nächsten Tage zurückzugehen anfingen.

Ich [16]) habe Versuche darüber angestellt, ob man an Eiterung erzeugenden Substanzen die gewebs- und gefäßschädigende Wirkung so weit abschwächen könne, daß nur noch Leukocyten-anlockende Wirkung

übrig bleibt. Zu solchen Versuchen schien mir das Terpentin geeignet, das, in Form kleiner Tröpfchen in die Pleural- oder Peritonealhöhle injiziert, streng umschriebene Eiterbläschen erzeugt, die ganz den Eindruck machen, als ob sie reine Leukocytenansammlungen darstellten [14]). Bei genauerem Zusehen fand ich aber immer im Zentrum der Eiterbläschen typische Zeichen der Entzündung und der Gewebsnekrose, und zwar blieben dieselben bestehen, auch wenn die Terpentinemulsion stark verdünnt und die Größe der Terpentintröpfchen möglichst klein genommen war. — Sodann injizierte ich, aus Pyocyaneuskulturen mit Hilfe von 0,1 % KOH-Lösung dargestelltes, mit verdünnter HCl neutralisiertes, Extrakt in die Pleurahöhle von Kaninchen. Ich fand regelmäßig die untere Hälfte der Pleura visceralis von weißgelblichen Eitermassen bedeckt, die ziemlich fest anhafteten, so daß die Pleura einer stark sezernierenden Geschwürsfläche glich. Mikroskopisch fanden sich neben zahllosen Eiterkörperchen und deren Zerfallsprodukten auch rote Blutkörperchen, abgestoßene Pleuraepithelien, sowie reichliche fädige, netzartig verzweigte, spezifisch sich färbende Fibrinmassen. In den Alveolen zeigten sich reichlich Eiterkörperchen, sowie abgestoßene Lungenepithelien; das interstitielle Gewebe war von Eiterkörperchen und Fibrinfäden erfüllt — kurz, es zeigte sich das Bild einer, auf die peripheren Lungenteile beschränkten, typischen Entzündung. — Man kann nun einwenden, daß das Pyocyaneusextrakt keine einheitliche Substanz darstelle, daß es außer chemotaktisch wirksamen auch spezifisch entzündungserregende Körper enthalten könne. Ich benutzte daher zu den folgenden Versuchen Aleuronat (identisch mit Glutenkasein), das von Buchner und seinen Schülern häufig zu intrapleuraler Injektion zwecks Gewinnung von Leukocyten zu Anstellung von Versuchen über Phagocytose, Alexinbildung etc. benutzt worden ist. Ich injizierte 1 ccm Aleuronatlösung unter aseptischen Kautelen in den rechten Pleuralraum von Kaninchen. Nach 48 Stunden erhielt ich eine mäßige Menge trüber graurötlicher Flüssigkeit. Dieselbe enthielt massenhaft Leukocyten, die sich auf dem erwärmten Objektträger lebhaft bewegten. Sie waren aber durchaus nicht alle lebenskräftig. Im fixierten und gefärbten Präparat sah man zahlreiche Leukocyten in allen Stadien des Zerfalles begriffen. Außerdem fanden sich mäßige Mengen roter Blutkörperchen, sowie ziemlich zahlreiche große, plattenförmige Zellen mit großem, bläschenförmigem Kern, mit einem oder zwei Nukleolen und hellem Protoplasma, in welchem gruppenweise stark lichtbrechende Granula eingelagert waren: Pleuraepithelien, die in beträchtlicher Menge abgestoßen waren. Schließlich zeigten sich, teils der Pleura parietalis, teils der Pleura visceralis anhaftend, weißliche, zähe, fädige oder membranöse Massen, die nach ihrem chemischen Verhalten und ihrem Färbungsvermögen Fibrin darstellten. In den oberflächlichen Lungenteilen fand sich in den Alveolen reichlich abgestoßenes Epithel, in dem Lumen wie in den Septis zahlreiche ausgewanderte weiße, sowie auch rote Blutkörperchen; schließlich in den Alveolen wie im Gewebe selbst eingelagert, Netz- oder Faserzüge von Fibrin. — Nach diesen Versuchen gelingt es auch mit den scheinbar ganz indifferenten, als spezifisch-chemotaktisch bekannten, Substanzen nicht, beim Warmblüter reine Leukocytenanlockung hervorzurufen. Reine Chemotaxis beobachten wir nur gegenüber Einzelzellen und Einzelorganismen; am gefäßhaltigen Gewebe ist sie stets mit den übrigen Erscheinungen der Entzündung verbunden.

## 4. Die Phagocytose bei der Entzündung.

Die einfachsten selbständiger Bewegung fähigen, tierischen und pflanzlichen Gebilde (Amöben, Myxomyceten etc.) haben bekanntlich die Fähigkeit, kleine Fremdkörper mit ihren amöboiden Fortsätzen zu umfließen und so in ihr Inneres aufzunehmen. Hierbei kann sich nun folgendes ereignen: Der Fremdkörper kann erstens im Protoplasma ganz unlöslich sein, er ist dann für den Organismus weder nützlich noch schädlich; er wird nach kurzer Zeit aus der Zelle ausgestoßen. Oder der Fremdkörper ist im Zellsaft löslich; und zwar ist er a) für die Zelle indifferent; dann wird er nach einiger Zeit (verändert oder unverändert) aus der Zelle hinaussezerniert (z. B. Farbstoffe). Oder er ist b) assimilierbar (eiweiß-, fett-, kohlehydratartige Substanzen): dann dient er der Zelle als Nährstoff. Oder er ist c) für die Zelle schädlich: dann führt er Erkrankung ev. Absterben der Zelle herbei. Die Aufnahme von Fremdkörpern durch lebende Zellen und ihre Verarbeitung im Inneren der letzteren bezeichnet man als Phagocytose. Die Phagocytose spielt nun nicht nur bei den einzelligen Organismen, sondern auch bei den Zellen der höheren Organismen eine wichtige Rolle. Hier sind es wiederum die, selbständiger Bewegung fähigen, Zellen, also in erster Linie die Leukocyten, die an der Phagocytose beteiligt sind. Die Leukocyten können entweder im Blut oder außerhalb des Gefäßsystems, im Gewebe oder auf freien Flächen, mit den Fremdkörpern in Berührung kommen. Auch hier können die oben bezeichneten drei Fälle eintreten. Entweder: der Körper ist indifferent; dann behalten ihn die Leukocyten nur kurze Zeit in ihrem Inneren und stoßen ihn bald wieder aus. Letzteres geschieht vornehmlich in ganz bestimmten Organen: in den Lymphdrüsen, der Milz, der Leber, dem Knochenmark. Daß die, mit Fremdkörpern beladenen, Leukocyten gerade an diesen Orten und nicht in anderen Gefäßgebieten zurückgehalten werden, wird durch zwei Umstände bedingt. Einmal ist die Zirkulation an den genannten Orten stark verlangsamt, und zweitens sind die kleinsten Gefäße der genannten Organe, insbesondere von Leber und Milz, mit einem eigenartigen Endothel versehen; dasselbe stellt bei der Milz kubische, selbst zylinderförmige Zellen dar, während in den Gefäßen der Muskeln, der Haut etc. die Endothelien von schmalen platten Schollen gebildet werden; in der Leber sind es die „Sternzellen“ (nach Kupffer Bestandteile der Endothelwand selbst), die Fremdkörperbeladene Leukocyten gern zurückhalten. — Sind die Fremdkörper assimilierbare organische Gebilde, so werden sie allmählich im Inneren der Zellen aufgelöst (rote Blutkörperchen, untergegangene Leukocyten und Lymphocyten, zerfallende Gewebszellen, Fett-, Muskel- oder Knochensubstanz etc.). Die Zellen können hierbei mächtig schwellen, die Kerne in Wucherung geraten, so daß vielkernige Riesenzellen entstehen (z. B. im Knochenmark, s. Kap. V). — Drittens können die Leukocyten durch aufgenommene Fremdkörper geschädigt werden. Schon die Überladung mit indifferenten, wie auch mit assimilierbaren Stoffen führt nicht selten zu Schädigung der Zellen; man kann sehr häufig an den, mit Kohlestaub oder Blutkörperchentrümmern beladenen, Zellen deutliche Degenerationserscheinungen beobachten. — Es ist höchst interessant, daß die Leukocyten Stoffe aufnehmen, ja sogar direkt von solchen Stoffen angezogen werden, die sie schließlich zum Absterben bringen (vergl. den Abschnitt über Chemotaxis). Ein Terpentintröpfchen, in die Bauchhöhle eines Kaninchens gebracht, bewirkt zunächst Absterben der

unmittelbar betroffenen Zellen; gleichzeitig wandern aber von allen Seiten Leukocyten hinzu, die den ursprünglichen kleinen Nekroseherd auf das dichteste umschließen. Dabei gehen die zugewanderten Leukocyten unter dem Einfluß des Terpentins zugrunde: man sieht sämtliche, den Kern des Eiterbläschens bildende, Eiterkörperchen degeneriert, die Kerne zerbröckelt, die Zellen zerfallen oder ganz zu Fett und Detritus aufgelöst.

Von allen Fremdkörpern, die durch die Leukocyten aufgenommen werden, interessieren uns am meisten die belebten, die Bakterien. Derjenige, der das Verhalten der Leukocyten und anderer Körperzellen den Bakterien gegenüber auf das eingehendste studiert und die allgemeine Verbreitung des Prozesses der Phagocytose kennen gelehrt hat, ist METCHNIKOFF. Dieser Forscher hat auch die Bedeutung der Phagocytose für den Entzündungsvorgang, sowie für den ganzen Verlauf der Infektion in helles Licht gesetzt. METCHNIKOFF ist hierbei zu weit gegangen; er hat Chemotaxis und Phagocytose, die Reaktion bewegungsfähiger Zellen auf, den Körper überfallende, Bakterien geradezu mit Entzündung identifiziert, während, wie im „Allgemeinen Teile“ betont wurde, Chemotaxis und Phagocytose nur einen Teil des Entzündungsvorganges darstellen. METCHNIKOFF hat aber, indem er seine Theorie mit Zähigkeit und Scharfsinn verteidigte, eine Menge hochinteressanter Tatsachen zutage gefördert, sodaß die Lehre von der Phagocytose stets mit seinem Namen verknüpft sein wird.

METCHNIKOFF hat den Vorgang der Phagocytose durch das Tierreich hindurch verfolgt. Bei den einzelligen, sich selbständig bewegenden, Organismen ist er längst bekannt. Bei den Metazoen übernimmt von dem Moment an, wo sich das Mesoderm ausbildet, dieses die Rolle der Phagocytose. Bei den niederen Klassen ist jede Mesodermzelle ein Phagocyt. Bei den höheren Klassen beschränkt sich die Phagocytose auf eine kleine Anzahl bestimmter Mesodermzellen. Hier spielen die weißen Blutkörperchen die wichtigste Rolle. Je lebhafter ihre amöboiden Bewegungen, desto größer ist ihre Leistung als Phagocyten. Die intensivsten Bewegungen zeigen unter den verschiedenen Leukocytenformen die polynukleären neutrophilen Leukocyten. Sie sind es daher auch, die bei der Diapedese hauptsächlich auswandern und bei der Chemotaxis und der Phagocytose die größte Rolle spielen. Die eosinophilen Leukocyten kommen nicht wesentlich in Betracht. Ihre Zahl im normalen Blut, wie auch bei den meisten Entzündungen und Infektionen ist klein (nur bei einzelnen pathologischen Prozessen, Leukämie z. B. sind sie häufiger). Die eosinophilen Leukocyten zeigen träge amöboide Bewegungen; sie wandern nur spärlich bei der Entzündung aus, finden sich nur ganz vereinzelt im Exsudat und spielen bei der Phagocytose eine jedenfalls ganz untergeordnete Rolle. Die Lymphocyten, mit rundem, ungeteiltem Kern und schmalem Protoplasmasaum zeigen keine amöboiden Bewegungen. Sie sind auch nicht imstande, fremde Partikel in sich aufzunehmen. (Über ihre Rolle bei der Diapedese und Chemotaxis siehe die vorhergehenden Abschnitte.) Von den echten, kleinen Lymphocyten sind zu trennen die „großen einkernigen Lymphocyten“ (Übergangsformen EHRLICHS), die nicht wie jene aus Lymphdrüsen und Milz, sondern aus dem Knochenmark stammen, und Jugendformen der vielkernigen Leukocyten vorstellen; sie besitzen mehr oder minder lebhafte amöboide Bewegungen und vermögen sich demgemäß an der Phagocytose zu beteiligen.

Die, aus dem Blute stammenden, Phagocyten bezeichnet METCHNIKOFF als Mikrophagen. Diesen stellt er die, von den Gewebszellen sich herleitenden, Makrophagen gegenüber. Als Gewebsphagocyten können funktionieren: Die Endothelzellen der Blutgefäße, der Lymphgefäße, der serösen Spalten (Pleura, Peritoneum etc.), die fixen Bindegewebszellen, die Osteoblasten der Knochenhaut, die Sarkoblasten des Muskels — sämtlich vom Mesoderm abstammende Zellen. Von diesen üben gewisse Zellen bereits in ihrem Normalzustand Phagocytentätigkeit aus: die Sternzellen der Leber, die Endothelzellen der Milzgefäße; andere wirken im Ruhezustand nicht als Phagocyten, sondern erst, wenn sie — durch übermäßige Darbietung von Material (Schwund von Muskel- oder Knochensubstanz) oder durch entzündungserregende Stoffe — gereizt werden (Endothelien der Gefäße, fixe Zellen des Bindegewebes); in letzterem Falle nehmen die Zellen auch morphologisch andere Eigenschaften an: sie vermehren sich lebhaft, schwellen, werden embryonalen Zellen ähnlich, wobei sie amöboide Bewegungen und dementsprechend Phagocytose ausführen (vergl. den „Allgemeinen Teil").

Daß Leukocyten Bakterien in sich aufnehmen können, war bald allgemein anerkannt; aber es entstand nun die Frage, wie sich Bakterien und Leukocyten bei diesem Zusammentreffen zueinander verhalten. METCHNIKOFF hat nun mit größter Lebhaftigkeit den Satz verteidigt, daß die Leukocyten die Bakterien in sich aufnähmen, um sie zur Degeneration, zum Absterben zu bringen, oder wenigstens für den Organismus zeitweise unschädlich zu machen (in Leukocyten eingeschlossene Bakteriensporen sollen erst auskeimen können, wenn die Leukocyten zerstört worden sind). Nach METCHNIKOFF soll infektiöse Entzündung nichts anderes sein als Kampf zwischen phagocytisch wirksamen Körperzellen und eingedrungenen Mikroorganismen; für den Ausgang der Entzündung sei es maßgebend, ob die Phagocyten in diesem Kampfe siegreich blieben, d. h. ob sie in Bezug auf Zahl und Lebensenergie genügten, die, von außen eindringenden, bezw. im Körper sich vermehrenden, Bakterien in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen. Als später unwiderlegliche Beweise dafür beigebracht wurden, daß auch ohne Anwesenheit von lebenden Keimen Bakteriengifte Schädigungen verursachen können, erweiterte METCHNIKOFF seine Theorie dahin, daß die Leukocyten auch gegen lösliche Bakterienprodukte (nicht bloß den Bakterienleibern selbst gegenüber) phagocytisch wirkten, und dadurch Infektionsstoffe unschädlich machten.

Gegen die METCHNIKOFFsche Theorie sind folgende Einwände erhoben worden: Die Leukocyten sollen zwar imstande sein, Bakterien in sich aufzunehmen, aber keine lebensfähigen, vollvirulenten, sondern nur abgetötete, oder wenigstens abgeschwächte, Keime; sie sollen in der Kampflinie erst erscheinen, nachdem die Schlacht bereits geliefert sei, sie funktionierten nur als Krankenträger, nicht als Kombattanten (FLÜGGE). Dies ist für eine Anzahl Fälle unzweifelhaft richtig. Aber METCHNIKOFF hat durch Untersuchung im frischen Zustand, wie durch Färbung nachgewiesen, daß zweifellos auch frische, lebenskräftige Bakterien in das Innere von Phagocyten aufgenommen werden, und daß sie erst im Zellinneren allmählich zerfallen, wobei fortschreitende Degenerationserscheinungen (Zerfall in Teilstücke, Unfärbbarwerden durch Farbstoffe, schließlich Auflösung) beobachtet werden (Versuche mit Froschlymphe, die mit Milzbrandbacillen besät wurde, auf dem erwärmten Objektträger). Man hat

ferner eingewendet, daß die Bakterien zwar durch die aktive Tätigkeit der Zellen in das Innere der letzteren gelangten, daß aber dann die Bakterien die Zellen, und nicht umgekehrt die Phagocyten die Mikroorganismen zum Absterben brächten; daß außerdem durch Phagocyten lebende Keime auf dem Blut- oder Lymphwege verschleppt würden, die dann an anderen Körperstellen Schaden anrichten könnten. Auch dies kommt zweifellos vor. Es ist sicher, daß Sporen, aber auch manche vegetative Formen (Tuberkelbacillen) in Leukocyten lange Zeit lebensfähig bleiben können. Ferner gehen durch Aufnahme von gewissen, besonders-giftigen, Bakterienarten sicher zahlreiche Phagocyten zugrunde. — Es ergibt sich aus alledem, daß man bei der Frage der Phagocytose — wie in so vielen anderen Fragen — durchaus nicht generalisieren darf, sondern daß man das Verhalten jeder einzelnen Bakterienart den verschiedenen Tierklassen gegenüber prüfen, d. h. feststellen muß, ob die Bakterien überhaupt von Phagocyten aufgenommen werden, und ob die Phagocyten die Bakterien, oder umgekehrt die Bakterien die Phagocyten zum Absterben bringen. Dabei wird man immer die quantitativen Verhältnisse zu berücksichtigen haben.

Metchnikoff behauptet, daß die Phagocytose bei den meisten Infektionen existiere. Sie ist nach ihm sehr ausgesprochen bei dem gegen Milzbrand refraktären Hammel. Beim Erysipel, im Stadium der Heilung, nehmen Mikrophagen die Streptokokken auf; aber die Mikrophagen gehen zugrunde; sie werden dann ihrerseits von Gewebsphagocyten, Makrophagen, aufgenommen und resorbiert. Bei der Malaria nehmen Makrophagen der Milz und Leber die, mit den Plasmodien infizierten, roten Blutkörperchen in sich auf. Bei Febris intermittens wird gegen Ende des Anfalles das Spirillum Obermeieri die Beute der Phagocyten. Metchnikoff behauptet ferner das Vorkommen von Phagocytose bei dem, mit Schweinerotlauf infizierten, Kaninchen (gegen Buchner, Emmerich und di Mattei), bei der, mit Milzbrand infizierten, Taube (gegen Lubarsch und Czaplewski), bei der, mit Milzbrand infizierten, weißen Ratte (gegen Behring, Lubarsch, de Christmas, Leo, Frank), bei dem, gegen Vibrio Metchnikoffi immunisierten, Meerschweinchen, bei dem, gegen Schweinerotlauf immunisierten, Kaninchen. Nach Metchnikoff gibt es nur zwei Fälle, bei denen Phagocytose noch nicht beobachtet worden ist: bei der Impfung des Frosches mit Mäuseseptikämie und bei der des Meerschweinchens mit Diphtherie.

Wissokowicz injizierte Tieren Sproßpilze, sowie Kulturen von Bakterien, die für das betreffende Tier nicht infektiös waren, ins Blut: er fand, daß die Endothelzellen der Gefäße (namentlich in der Leber) die Mikroben aufnahmen und zerstörten[78]). Gallemaerts sah Leukocyten den Bacillus subtilis aufnehmen; jeder Leukocyt nahm 5—6 Bacillen in sich auf und verdaute sie in seinem Inneren, um dann, nach einer Zeit der Ruhe, wieder zu beginnen. Courmont sah ausgesprochene Phagocytose bei experimenteller tuberkulöser Pleuritis des Hundes[5]). Nach Ribbert braucht Injektion von Staphylococcus pyogenes aureus unter die Haut keine Abszeßbildung nach sich zu ziehen, wenn nämlich reichlich erscheinende Phagocyten die eingebrachten Staphylokokken beseitigen[4]).

Die Phagocytose ist nach Metchnikoff am ausgesprochensten an natürlich immunen und an künstlich immunisierten Tieren. Impfung mit Milzbrand ruft bei dem empfindlichen Meerschweinchen be-

trächtliche Leukocytose hervor; aber die Leukocyten treten nicht aus den Gefäßen aus. Bei immunisierten Meerschweinchen dagegen findet reichliche Zuwanderung von Leukocyten und lebhafte Phagocytose statt.

Die Leukocyten desselben Tieres zeigen verschiedenen Mikroorganismen gegenüber bezüglich der Phagocytose ganz verschiedenes Verhalten. Bordet injizierte Marmorekssche Streptokokken in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen. Es sammelten sich reichlich polynukleäre Leukocyten an (wahrscheinlich durch die Wirkung löslicher Bestandteile der Streptokokkenkultur); aber sie nahmen keine Bakterien in sich auf: die Streptokokken übten auf sie negative Chemotaxis aus. Die Leukocyten waren aber nicht abgeschwächt: Injizierte Bordet jetzt eine Kultur von Proteus vulgaris, so nahmen sofort die Leukocyten die Proteusbacillen in ihr Inneres auf.

Von den menschlichen Infektionskrankheiten ist bei krupöser Lungenentzündung, Lepra, Cerebrospinalmeningitis die Phagocytose sehr ausgesprochen, bei Erysipel und Tuberkulose beschränkter, bei Milzbrand nur unter bestimmten Bedingungen nachweisbar.

Interessante Beobachtungen über Phagocytentätigkeit von Gewebszellen hat Ribbert gemacht[4]). Wenn man eine Emulsion feinster Karminkörnchen subkutan einspritzt, so entsteht eine exsudative Entzündung. Die austretenden Leukocyten nehmen einen Teil des Farbstoffes in sich auf. Weiterhin tun dies auch die fixen Bindegewebszellen, nachdem sie zu protoplasmareichen Elementen angeschwollen sind. War die Menge der Karminkörnchen nicht zu groß, so findet man dieselben schon nach 1—2 Tagen alle in Zellen eingeschlossen wieder. — Die eingeatmeten Staubpartikel werden von den Alveolarepithelien abgefangen. Ein Teil der Partikel durchdringt das Alveolarepithel und gelangt in das Gewebe; hier werden sie von den Bindegewebszellen und besonders den Endothelien der Lymphbahnen aufgenommen. — Bei Einbringung von sterilen Schwamm- oder Hollundermarkstücken unter die Haut oder in das Peritoneum entsteht bald eine lebhafte Exsudation, die die hohlen Fremdkörper rasch durchtränkt. Gleichzeitig wandern große Mengen von Leukocyten in die Fremdkörper ein, indem sie an den freien Flächen derselben und an den Fibrinfäden entlang kriechen und dabei oft eine außerordentlich langgestreckte, fadenförmige Gestalt annehmen. Ihre Einwanderung ist aber nach wenigen Tagen beendet; dann zerfallen sie nach und nach und werden in späteren Stadien nur noch spärlich angetroffen. An ihre Stelle treten Abkömmlinge der Bindegewebszellen, welche in der Umgebung des Fremdkörpers in Wucherung geraten und vom zweiten Tage ab einzuwandern beginnen und alle Hohlräume durchsetzen. Sie werden nicht etwa passiv in die Lücken hineingeschoben, sondern bewegen sich, wie die Leukocyten, selbständig in dieselben hinein. Die entzündlich gereizten Bindegewebszellen zeigen tatsächlich, wie die Leukocyten, amöboide Beweglichkeit, Chemotaxis und Phagocytose. — Besonders interessant ist das Verhalten der Blut- und Gewebsphagocyten bei Einbringung von plastischen, resorptionsfähigen, festen Massen. Ribbert injizierte Lösungen von Agar, die bei Körpertemperatur fest werden, unter die Haut oder in die vordere Augenkammer. Es tritt lebhafte Leukocytenemigration ein, die im letzteren Fall aus der Iris erfolgt. Die Leukocyten dringen in die Spalten der Agarmasse ein und durchsetzen sie überall. Sie verschwinden aber auch hier nach einigen Tagen wieder. An ihre Stelle treten freigewordene und vermehrte fixe Elemente, die in der vorderen Augenkammer von der Iris, von deren

Chromatophoren, abstammen. Sie haben sehr wechselnde Formen, wandern ebenfalls lebhaft in die Agarlücken hinein, legen sich den Rändern der fremden Masse an und bilden manchmal dabei epithelähnliche Reihen. Die einzelnen Zellen liegen dabei in kleinen Gruben, die sie jedenfalls selbst durch ihre resorbierende Tätigkeit im Agar erzeugen. Unter ihrer Einwirkung schwindet die Leimmasse mehr und mehr. Auch Riesenzellen (s. Abschnitt 6) sind an der Resorption beteiligt; sie sind gerade hier oft sehr schön entwickelt. Sie sind außerordentlich groß, sehr kernreich, vielgestaltig und mit Ausläufern versehen; sie liegen den Agarspalten einseitig oder mehrseitig an, und umgeben sie unter Umständen von allen Seiten. In der vorderen Augenkammer verraten die vielkernigen Gebilde ihre Abkunft von den Chromatophoren der Iris durch den Gehalt an braunen Pigmentkörnern. Die Resorption des Agars unter dem Einfluß der entzündlich-wuchernden Zellen ist eine vollständige. Die injizierte Masse wird im Verlaufe einiger Wochen oder Monate gänzlich beseitigt. Nachher gehen die beteiligten Zellen sämtlich zugrunde; die vordere Augenkammer wird wieder ganz frei. In ähnlicher, sehr prägnanter Weise verläuft der Prozeß, wenn man, mit blauem Leim injizierte, Lungenstückchen in den tierischen Körper bringt. Es wandern zunächst in den ersten Tagen, wie überall, Leukocyten in sie herein; aber diese helfen nicht wesentlich bei der Auflösung des injizierten Gewebes. Sie nehmen allerdings auch Teile des injizierten blauen Leimes in Gestalt blauer Körnchen in sich auf; aber weit ausgiebiger tun dies, aus der Nachbarschaft eindringende, fixe Zellen und deren Abkömmlinge. Sie beladen sich dicht mit Farbstoffpartikelchen. Auf diese Weise werden die Gefäße zunächst angenagt, dann ganz zerstört. Anfänglich verlaufen die Vorgänge an den peripheren Teilen der Lungenstückchen; dann dringen die Zellen immer tiefer hinein und gelangen bis zur Mitte. Bei kleinen, stecknadelkopfgroßen Teilen kann die völlige Auflösung schon am 10. Tage vollendet sein. Dann findet man anstatt der typisch gebauten, injizierten Lunge einen Komplex von Zellen, die mit blauen Körnchen mehr oder weniger beladen sind. Es handelt sich um diese Zeit nur noch um fixe Zellen, die nun noch lange Zeit an Ort und Stelle liegen bleiben können. Zu den einkernigen Gewebsphagocyten kommen zuweilen, aus denselben entstehend, Riesenzellen (s. oben); dieselben können ganze Stückchen injizierten Gewebes in sich aufnehmen. — Aus diesen Versuchen geht auf das deutlichste hervor, daß die einkernigen Gewebszellen, wie die Riesenzellen, resorbierende und auflösende Tätigkeit ausüben können.

Wenn wir uns zum Schlusse fragen, welche Bedeutung die Phagocytose für den Prozeß der Entzündung hat, so müssen wir zwischen dem Verhalten der Phagocyten gegen lebende Mikroorganismen und dem, abgestorbenem Gewebe oder nekrobiotischen Zellen gegenüber, unterscheiden. Daß die Phagocyten leblose Fremdkörper in sich aufnehmen und fortschaffen können, ist absolut sichergestellt. — Die Entfernung abgestorbenen Körpergewebes oder fest gewordener Exsudatmassen ist einmal möglich durch Verflüssigung und Aufsaugung durch die Blutgefäße oder durch Transportierung seitens der Phagocyten. Beides kommt vor; doch haben wir nur selten Gelegenheit, die erstere Form zu beobachten. Wenn Erweichung von organischer Substanz stattgefunden hat, so hat sich oft gleichzeitig eine bindegewebige, feste Hülle um das erweichende Zentrum gebildet, so daß eine „Cyste“ bestehen bleibt. Feste Exsudat-

massen, nekrotisches oder nekrobiotisches Gewebe wird im allgemeinen von Freßzellen aufgenommen. Diese sind teils vagierende, teils festsitzende Zellen. Wenn ein fibrinöses pleuritisches Exsudat bei dem Vorgang der sogenannten Organisation schwindet, so geschieht dies, indem die vorrückenden Fibroblasten (Abkömmlinge der Endothelien und fixen Bindegewebszellen) die Fibrinmasse anfressen und sich assimilieren. Allerdings scheint hierbei Inkorporation ganzer Partikel nicht vorzukommen, sondern die Zellen scheinen die Fibrinsubstanz in gelöster Form in sich aufzunehmen; aber diese Lösung ist eine ganz allmähliche; eine äußerlich sichtbare Verflüssigung findet hierbei nicht statt: das von den Zellen Gelöste wird im Momente der Lösung von den Zellen (nicht von den Gefäßen) aufgenommen. — Die vagierenden Phagocyten sind es, die hauptsächlich die festen Partikelchen in sich aufnehmen. Dies geschieht z. B. bei der Resorption von Gehirnsubstanz nach Hämorrhagie oder Embolie, bei der Resorption von Gummigeschwülsten, von Blutextravasaten etc. Zu vagierenden Phagocyten können, wie oben betont, auch Endothelien und Bindegewebszellen werden, indem sie, entzündlich gereizt, sich morphologisch verändern und dann amöboider Bewegung fähig sind. Zum weitaus größten Teile sind aber die Phagocyten Leukocyten, und zwar polynukleäre neutrophile Leukocyten. — Es wäre denkbar, die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten durch Pharmaka anzuregen, wie man andererseits durch Pharmaka (Protoplasmagifte, Narkotika) die Bewegungen der Leukocyten, und damit ihre chemotaktischen und phagocytären Eigenschaften, hemmen kann. In dieser Richtung wirkt vielleicht das Jod, bezw. die Jodsalze, die zur Beförderung der Aufsaugung von festen Exsudatmassen oder von nekrotischen Herden viel verwandt werden, und die sich bekanntlich, z. B. dem syphilitischen Gumma gegenüber, als prompt wirksam erweisen*).

Bei der Betrachtung des Verhaltens der Phagocyten belebten Körpern, also in erster Linie den Bakterien gegenüber hat man, wie oben bereits betont, stets zu individualisieren: einmal nach der Art der Bakterien und zweitens nach der Species des, von den Bakterien befallenen, Tieres. Es gibt einzelne Bakterienarten, die auf die Leukocyten abstoßend wirken und daher von diesen nicht aufgenommen werden; es gibt andere Bakterien, die, aufgenommen, die Leukocyten vernichten, oder, in denselben am Leben bleibend, nach anderen Körperstellen geschafft werden und diese infizieren können. Andererseits ist es zweifellos, daß der Mehrzahl der Bakterien gegenüber die Leukocyten als Phagocyten wirken, dadurch eine große Anzahl von Bakterien der Einwirkung auf die Gewebe entziehen und an der Vermehrung hindern. Bei der experimentellen Injektion einer, Millionen und Millionen Keime enthaltenden, Bakterienkultur mag dieser Schutzmechanismus nicht immer ausreichen. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der natürlichen Infektion. Im allgemeinen wird zunächst immer nur eine beschränkte Anzahl von Mikroorganismen den Organismus befallen, und mit diesen vermögen die herzueilenden Leukocyten in sehr vielen Fällen mittels Phagocytose fertig zu werden. Es ist also ohne Zweifel die Phagocytose als ein wirksames Schutzmittel des Organismus gegen eindringende Mikroorganismen zu bezeichnen.

*) Vergl. Heinz, Über Jod und Jodverbindungen. Virchows Archiv, Bd. 155.

## 5. Die verschiedenen Formen des Exsudates bei der Entzündung.

Bei der Entzündung verlassen feste wie flüssige Bestandteile des Blutes die Gefäße und treten in die Gewebe bezw. auf freie Oberflächen über. An der Zusammensetzung des Exsudates nehmen nicht allein die, aus dem Blute stammenden, Wanderzellen, sondern in vielen Fällen auch die Gewebszellen, bezw. von ihnen stammende Zellformen, teil. — Wie das Exsudat sich darstellt, dafür ist zunächst die Natur des entzündlichen Agens maßgebend, und zwar erstens nach seiner Wirkung auf die Gefäßwand, zweitens auf die, in den Gefäßen enthaltenen, Leukocyten (Chemotaxis) und drittens auf die Gewebszellen. Von der Einwirkung auf die Gefäßwand wird es abhängen, ob viel oder wenig Plasma durchtritt, ferner, wie das durchtretende Plasma beschaffen ist, insbesondere, ob es reichlich Fibrinogen enthält, aus dem sich dann Fibrin bildet, und schließlich, ob neben den weißen auch rote Blutkörperchen, und in welcher Zahl dieselben durchtreten. Der Grad der chemotaktischen Wirkung auf die Leukocyten ist dafür maßgebend, ob viel oder wenig weiße Blutkörperchen auswandern; wenn massenhaft Leukocyten auswandern — sei es, daß sie auf freie Oberflächen treten oder das Gewebe diffus durchsetzen, oder zusammenhängende Ansammlungen in demselben bilden — sprechen wir von eitriger Entzündung (eitriger Katarrh, eitrige Infiltration, Eiterherd). Schließlich wird, wenn das entzündliche Agens eine zellnekrotisierende Substanz ist, eine große Menge abgetöteter Gewebszellen, sowie zugrunde gegangener Leukocyten dem Exsudat beigemengt sein. Wir unterscheiden nach der Art des Exsudates bezw. nach der Wirkung des entzündlichen Agens auf die Gewebszellen folgende Arten von Entzündung: Seröse Entzündung, fibrinöse Entzündung (mit dem Zwischenglied serofibrinöse Entzündung), eitrige Entzündung (mit den Zwischengliedern serös-eitrige und eitrig-fibrinöse Entzündung), hämorrhagische Entzündung, nekrotisierende Entzündung (in den Formen des Abszesses, des Geschwürs, der diphtheroiden Entzündung).

1. Seröse Entzündung. In dem entzündlichen Exsudat überwiegen die flüssigen Bestandteile bei weitem die festen. Das Exsudat ist eine klare, gelblich gefärbte, eiweißreiche Flüssigkeit, die nur wenige weiße und ganz vereinzelte rote Blutkörperchen enthält. Das Charakteristische dieser Form der Entzündung ist (neben dem Fehlen zahlreicherer Eiterkörperchen), daß in dem — oft sehr reichlichen — Exsudate keine Gerinnung, keine Fibrinbildung, eintritt. Dieser Form des Exsudates ist am nächsten verwandt das Transsudat, das sich bei Stauung der großen Blutgefäße (seltener der Lymphwege) bildet. Transsudation infolge von Stauung und entzündliche Exsudation sind dem Wesen nach verschiedene Vorgänge, wenn sie auch oft ähnliche Produkte liefern. Daß diese ähnlich sind, rührt davon her, daß bei Stauungstranssudation wie bei entzündlicher Exsudation die Gefäßwände geschädigt, für die Blutbestandteile durchlässiger geworden sind. Aber die Art der Schädigung ist offenbar eine verschiedene. Das ergibt sich daraus, daß die Zusammensetzung des Stauungstranssudates eine andere ist als die des entzündlichen Exsudates. Das Stauungstranssudat zeigt eine Zusammensetzung, wie sie sich aus einer Filtration von Blutplasma durch eine organische Membran unter Druck ergibt. Das entzündliche Exsudat ist anders zusammengesetzt; es ist vor allem reicher an Eiweißstoffen. Dies ist daraus zu erklären, daß die Durchlässigkeit der Gefäßwand bei der Entzündung doch eine viel größere ist, als bei der

Stauung. Dann ist die Art der Durchlässigkeit offenbar anderer Natur. Denn bei der einfachen serösen Entzündung findet kein (oder nur ein ganz minimaler) Durchtritt von roten Blutkörperchen durch die Gefäßwand hindurch statt; bei der Stauung dagegen treten, allerdings nur, wenn die Stauung lange Zeit gewährt hat und wenn sie eine hochgradige gewesen ist (wenn keine kollateralen Verbindungen den Abfluß des alten und den Zufluß neuen Blutes ermöglicht haben), rote Blutkörperchen in großer Zahl durch die Gefäßwand hindurch. — Wenn somit entzündliche Exsudation und Transsudation durch Stauung der Theorie nach scharf voneinander zu trennen sind, ist in der Praxis eine Unterscheidung oft sehr schwierig. Es ist zuweilen kaum möglich, zu sagen, wo die entzündliche Pleuritis aufhört und der Stauungshydrothorax beginnt, oder wo die Peritonitis beginnt, dem Stauungsascites Platz zu machen. Manche Forscher haben die Trennung zwischen Stauungstranssudation und chronischer Entzündung ganz aufgegeben: es existiere kein reiner Hydrothorax, keine Stauung allein; die sogenannten Fälle von Hydrothorax seien vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie verursacht durch subakute Entzündungen; der Ascites bei Cirrhose bestände nicht ohne gleichzeitige Peritonitis; Hydrocele sei immer eine chronische exsudative Vaginalitis (LETULLE [5]). Man stützt sich dabei auf Ergebnisse der experimentellen Pathologie, nach denen Ödem durch ein einfaches Stromhindernis nicht zustande kommt, wenn nicht gleichzeitig Paralyse der Vasomotoren hinzukommt. Die Unterbindung der Vena femoralis oder Cava inferior beim Tier erzeugt kein Ödem; dieses entsteht aber sogleich, wenn man den Nervus ischiadicus (der die Vasomotoren des Beines führt) durchschneidet (RANVIER). ROGER und JOSUÉ unterbanden die drei Venae auriculares des Kaninchenohres: es resultiert venöse Stauung ohne Ödem. Gleichzeitige Durchschneidung der sensiblen Nerven läßt ebenfalls kein Ödem erscheinen. Entfernt man aber, gleichzeitig mit der Venenunterbindung, das Ganglion cervicale superius (setzt also die Vasomotoren außer Tätigkeit), so entsteht in einer halben Stunde Ödem, das 3—4 Tage dauert. (Weiteres hierüber s. in dem Kapitel „Gefäßsystem"). — Es wäre aber dennoch falsch, Stauungstranssudation und entzündliches Ödem immer zu identifizieren. In gewissen Fällen, z. B. bei der Hydrocele, mag das Transsudat tatsächlich immer durch eine, wenn auch schwer erkennbare, entzündliche Reizung bedingt sein. Aber wir haben andererseits genug Fälle, bei denen das Ödem, der Ascites etc. nur der Stauung ihren Ursprung verdanken (Herzkrankheiten).

Man hat den Versuch gemacht, bestimmte, regelmäßige, chemische Unterschiede zwischen entzündlichem Exsudat und Stauungstranssudat aufzufinden. Man hat zunächst den Unterschied des spezifischen Gewichtes herangezogen: Transsudate haben in der Tat im allgemeinen ein niedrigeres spezifisches Gewicht als Exsudate. Ferner hat man den Prozentgehalt an Eiweiß bezw. Stickstoff zum Maßstabe gemacht: Entzündliche Exsudate sind in der Regel Eiweiß-reicher als Transsudate. Aber diese Unterschiede sind doch nicht durchgreifende; vor allem finden sich alle möglichen Übergänge in der chemischen Zusammensetzung. Neuerdings hat RIVOLTA ein neues Unterscheidungsmittel vorgeschlagen: Essigsäure soll in Exsudaten eine Fällung hervorbringen, die bei Transsudaten fehle. Die Fällung durch Essigsäure beruht auf dem Vorhandensein von Nukleoproteiden; diese stammen von den, im Exsudat vorhandenen (bezw. aufgelösten), Leukocyten; also zeigt die Reaktion, je nach ihrer Intensität, einen stärkeren oder geringeren Gehalt an Leukocyten an.

Die chemische Analyse, wie sie von HOPPE-SEYLER, SCHMIDT, HOFFMANN, GAUTIER, LETULLE und anderen durchgeführt worden ist, ergibt folgende Zusammensetzung der entzündlichen Exsudate:

Der Salzgehalt der Exsudate beträgt 7,5 bis 9 g pro 1 Liter Flüssigkeit. Es ist dies dasselbe Prozentverhältnis, wie es sich auch im Plasma des Blutes, im Serum, in der Lymphe findet. Die Salze, wie das Wasser, entstammen dem Blutplasma; sie werden durch die erweiterten, entzündeten Gefäße in dem gleichen Verhältnis zueinander, wie sie es im Blute haben, hindurchfiltriert.

Der Gehalt an Eiweißstoffen (abgesehen von dem Fibrinogen und dem Fibrin) ist um so größer, je akuter die Entzündung ist. Dies ist verständlich: bei der akuten Entzündung durchwandern in der Zeiteinheit zahllose Leukocyten die Gefäßwand; sie machen sie dadurch poröser, wenn sie auch nicht, wie frühere Autoren (und auch heute noch J. COURMONT [5])) wollen, temporäre Löcher in der Gefäßwand entstehen lassen, durch welche unverändertes Plasma durchtreten kann. Die akuten Ergüsse der Pleura enthalten 50—55 g Eiweißstoffe pro 1 Liter, die subakuten 30 g und weniger; bei Hydrothorax finden wir nur 15—25 g pro 1 Liter. Am reichsten an Eiweiß ist der Inhalt von Brand- und Vesikatorblasen. MÖRNER fand in der Flüssigkeit einer Brandblase 50,31 ‰ Eiweiß, darunter 13,59 ‰ Globulin und 0,11 ‰ Fibrin. — Selbst bei einer sehr akuten Entzündung mit massenhafter Zellemigration erreicht aber der Eiweißgehalt des (filtrierten) Exsudates nie die Höhe des genuinen Blutplasmas. Der Eiweißgehalt der eiweißreichsten Exsudate übersteigt nicht 55 g pro 1 Liter, das Blutplasma dagegen enthält 78—80 g pro 1 Liter. Auch das Blutserum ist viel reicher an Eiweiß; es enthält 62—75 g pro 1 Liter. — Das Verhältnis von Serumalbumin zu Serumglobulin in den Exsudaten ist dasselbe wie im Blutplasma.

Die Menge des Fibrinogens schwankt sehr; sie beträgt zwischen Spuren und 1 g pro 1 Liter. (Weiteres hierüber siehe unten bei fibrinöser Entzündung.)

Die Menge des Fibrins, die sich aus flüssigem Exsudat gewinnen läßt, beträgt zwischen 0,09 und 1,58 g pro 1 Liter (sehr oft ist sie = 0). Der Fibringehalt überschreitet nie 1,60 g pro 1 Liter, während er im Plasma 4,05 g pro 1 Liter beträgt.

Ich gebe im nachstehenden einige Tabellen über die chemische Zusammensetzung von Exsudaten:

Zusammensetzung eines Gelenkergusses nach HOPPE-SEYLER.

| | |
|---|---|
| Wasser | 92,83 % |
| Feste Bestandteile | 7,17 % |
| Nukleoalbumin | 0,66 % |
| Albumin | 5,13 % |
| Fett und Extraktivstoffe | 0,45 % |
| Mineralsalze | 0,75 % |

Frische Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne nach HAMMARSTEN.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wasser | 960,85 | pro | 1 | Liter |
| Feste Stoffe | 39,15 | „ | 1 | „ |
| Eiweißkörper im ganzen | 28,60 | „ | 1 | „ |
| Albumin | 22,34 | „ | 1 | „ |
| Globulin | 5,95 | „ | 1 | „ |
| Fibrin | 0,31 | „ | 1 | „ |
| Lösliche Salze im ganzen | 8,60 | „ | 1 | „ |
| Chlornatrium | 7,28 | „ | 1 | „ |
| Unlösliche Salze | 0,15 | „ | 1 | „ |
| Extraktivstoffe | 2,00 | „ | 1 | „ |

## Spermatocele-Flüssigkeit nach Hammarsten.

| | | |
|---|---|---|
| Wasser | 938,85 | pro 1 Liter |
| Feste Stoffe | 61,15 | „ 1 „ |
| Fibrin | 0,59 | „ 1 „ |
| Serumalbumin | 35,94 | „ 1 „ |
| Globulin | 13,25 | „ 1 „ |
| Ätherextraktstoffe | 4,02 | „ 1 „ |
| Lösliche Salze | 8,60 | „ 1 „ |
| Unlösliche Salze | 0,66 | „ 1 „ |

## Pleuritisches Exsudat, von alkalischer Reaktion, Dichtigkeit 1019, mit einem Koagulum von Fibrin; nach Soulard.

| | | |
|---|---|---|
| Nicht gelöstes Fibrin | 0,42 | im ganzen |
| Trockenrückstand | 32,80 | pro 1 Liter |
| Organische Bestandteile | 45,70 | „ 1 „ |
| Serumalbumin | 26,20 | „ 1 „ |
| Serumglobulin | 17,70 | „ 1 „ |
| Mineralbestandteile | 7,1 | „ 1 „ |
| Chlornatrium | 7,1 | „ 1 „ |
| Harnstoff | 0,65 | „ 1 „ |
| Fettstoffe | 1,46 | „ 1 „ |

## Entzündliches Exsudat bei Periostitis nach Hugounenq.

| | I. Kranker | | II. Kranker | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1. Punktion | 2. Punktion | 1. Punktion | 2. Punktion | 3. Punktion |
| Dichtigkeit | 1035 | 1014 | 1031 | 1024 | 1023 |
| Wasser | 91,91 % | 90,27 % | 91,61 % | 92,40 % | 92,40 % |
| Feste Bestandteile | 8,09 % | 9,73 % | 8,39 % | 7,60 % | 7,60 % |
| Nukleoalbumin | — | — | 0,87 % | 0,70 % | 0,73 % |
| Serumalbumin | — | — | 5,61 % | 5,67 % | 5,14 % |
| Harnstoff | 0,02 % | — | — | — | 0,02 % |
| Bernsteinsäure | — | — | — | — | 0,10 % |
| Fette und nicht näher bestimmte Extraktstoffe | 0,94 % | — | 0,98 % | 0,52 % | 0,80 % |
| Natriumchlorid | 0,359 % | 0,430 % | 0,489 % | — | — |
| Natriumsulfat | 0,048 % | 0,049 % | 0,037 % | — | — |
| Natriumphosphat | 0,060 % | 0,072 % | 0,064 % | — | — |
| Natriumkarbonat | 0,089 % | 0,069 % | 0,506 % | — | — |
| Kaliumchlorid | 0,126 % | 0,079 % | 0,939 % | — | — |
| Calciumphosphat | 0,048 % | 0,036 % | 0,038 % | — | — |

## 9 Analysen, nach Letulle, Drivon, Halliburton.

| | Hautödem | Pleuritisches Transsudat | | | | Ascitesflüssigkeit | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX |
| Dichtigkeit | 1012 | 1012 | 1010 | 1012 | 1012 | 1011 | 1010 | 1014 | 1011 |
| Eiweißkörper pro 1 Liter | 3,33 | 23,35 | 13,0 | 24,20 | 13,24 | 13,49 | 12,6 | 26,90 | 8,30 |
| Fibrinogen, spont. koagulierend pro 1 Liter | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | 0,7 | Spuren | Spuren |
| Fibrinogen, nicht koagulierend pro 1 Liter | 0,02 | 0,20 | 0,08 | 0,72 | 0,06 | — | 0,1 | 0,04 | — |
| Asche pro 1 Liter | — | — | 8,5 | 7,5 | — | 7,33 | 5,9 | 7,5 | 8,5 |

Rein seröse Entzündungen sind im allgemeinen recht selten. Wir kennen kaum ein chemisches Mittel, mit dem wir eine rein seröse Entzündung hervorzurufen imstande wären. Ein solches Mittel müßte allein, oder doch vorwiegend, die Gefäßwand treffen, und zwar in einer Weise, daß nur die Bestandteile des Serums, kein Fibrinogen, durchtreten könnten; es dürfte ferner keine chemotaktische Wirkung besitzen; und schließlich dürfte es auf die Gewebszellen keine ausgesprochen schädlichen Wirkungen ausüben. Vielleicht gelingt es, durch Injektion chemischer Stoffe in das Gefäßsystem eine rein seröse Entzündung hervorzurufen. Bei der, durch Überhitzung des Kaninchenohres (3 Minuten langes Eintauchen in 53° C warmes Wasser) erzeugten, Entzündung findet nach Samuel in den ersten 24—48 Stunden rein seröse Transsudation statt; später wird aber das Transsudat regelmäßig serös-eitrig, indem sich zahlreiche Leukocyten demselben beimischen. Bisher kennen wir rein seröse Entzündungen nur als Erkrankungen bei Mensch und Tier, und zwar werden solche Entzündungen hauptsächlich an den großen serösen Spalten: der Pleura, dem Perikard, dem Peritoneum, der Hodenscheide, den Gelenkhöhlen beobachtet. Rein seröse Entzündungen sind wohl auch die, durch den Stich von Insekten, durch Brennesselhaare etc. verursachten, Quaddelbildungen. Bei einem Flohbiß, einem Mückenstich entsteht (bei den meisten Menschen wenigstens) eine scharf umschriebene Quaddel, die offenbar durch Austritt von rein serösem entzündlichen Exsudat (weiße Blutkörperchen scheinen ganz zu fehlen) zustande kommt. Es ist allerdings fraglich, ob hierbei nicht auch (reflektorisch hervorgerufene) nicht-entzündliche, vasomotorische Einflüsse mitspielen. Die in Betracht kommenden, reizenden Stoffe sind noch nicht dargestellt, ihre Einwirkung auf lebendes Gewebe ist noch nicht näher experimentell analysiert worden. Experimente mit diesen Substanzen würden zweifellos interessante Resultate ergeben. — Seröses Exsudat finden wir schließlich als entzündliches Ödem in der Umgebung von Entzündungsherden, insbesondere bei akuter Entzündung. Dies entzündliche Ödem kann einmal fortgeleitet sein, indem sich besonders-reichlich ausgeschiedenes, flüssiges Exsudat über den eigentlichen Einwirkungbezirk des entzündlichen Agens hinaus ausbreitet (vergl. die Versuche von Samuel am Kaninchenohr mit Verbrühung der Ohrspitze: „Entzündungshof“ und „Entzündungsherd“, s. S. 268). Oder das entzündliche Agens wirkt in der Peripherie in anderer Weise ein als im Zentrum. Es ist daselbst bereits zu stark verdünnt, um beträchtliche Chemotaxis ausüben zu können, aber es ist noch wirksam genug, um die Durchlässigkeit der Gefäße zu vermehren und die Abscheidung von zell- und fibrinarmem Transsudat zu veranlassen. Entzündliches Ödem in der Umgebung von Entzündungsherden kommt namentlich in lose gefügtem Gewebe (lockerem Bindegewebe, Lungengewebe) zustande.

2. Fibrinöse Entzündung. Häufiger als rein seröse Entzündungen sind sero-fibrinöse und fibrinöse Entzündungen. Da das entzündliche Exsudat im großen und ganzen sich dem Plasma des Blutes ähnlich verhält, so ist es durchaus natürlich, daß es, nicht mehr im Kontakte mit dem Endothel der Gefäße, Neigung zu Gerinnung zeigt. Wenn Gerinnung nicht eintritt, so muß entweder ein, für den Gerinnungsakt notwendiger, Stoff, Fibrinogen oder Fibrinferment, fehlen, oder es muß ein Moment vorhanden sein, das der Gerinnung direkt entgegenwirkt. Fibrinausscheidung findet, wenn auch oft nur in geringem Maße, fast bei allen Entzündungen (außer den rein serösen) statt, bei der rein fibrinösen sowohl wie bei vielen eitrigen, bei der hämorrhagischen wie bei den

meisten nekrotisierenden Entzündungen. Als „fibrinöse Entzündung" bezeichnet man aber nur eine Entzündung, bei der das Fibrin besonders in die Augen fällt, und andere Exsudatbestandteile (Eiterkörperchen, rote Blutkörperchen), die zwar auch vorhanden sind, stark in den Hintergrund treten.

Man hat früher angenommen, daß sich Fibrin nur im Inneren von Gefäßen oder auf freien Oberflächen bezw. in serösen Spalten abscheiden könne. Dies ist aber durchaus falsch. Bildung von Fibrin aus exsudierten Blutbestandteilen kann auch innerhalb der Gewebe stattfinden. Daher finden wir bei der krupösen Pneumonie, bei der fibrinösen Pleuritis Fibrinmassen nicht nur in den Alveolen oder auf der Oberfläche der Pleura niedergeschlagen, sondern wir finden Faserzüge und Netze von Fibrin, die bei frischer Untersuchung durch ihre starke Lichtbrechung, am gehärteten Präparat durch ihr spezifisches Färbungsvermögen kenntlich sind, auch in den Zwischenwänden zwischen den Alveolen und in dem Grundgewebe der Pleura.

Das Fibrin bildet gern strahlige, sternförmige Figuren, deren Mittelpunkt meist ein Leukocyt, eine Endothelzelle, ein Zellrest ist. Diese Strahlenbildung kommt wohl hauptsächlich dadurch zustande, daß die Fibrinfäden sich gern wie andere feste, aus einer Mutterlauge sich abscheidende, Körper um vorhandene feste Körper als Mittelpunkt herumlagern. HAUSER meint indes, daß diese Anordnung unter der Wirkung einer, von der absterbenden Zelle ausgehenden, Fermentbildung zustande kommt. Wenn sie nicht regelmäßig in die Erscheinung trete, so erkläre sich dies daraus, daß nach Zerfall vieler Zellen das Gewebe derartig mit Ferment durchtränkt sei, daß seine Menge in der Nähe des zerfallenden Gebildes nicht mehr wesentlich größer sei als in der weiteren Umgebung desselben[90, 91]).

Fibrinöse Exsudate*) in den Lungen (krupöse Pneumonie) sind durch die Bildung eines mehr oder weniger dichten Netzwerkes von Fibrinfäden charakterisiert, in deren Maschen und Umgebung Leukocyten und meist auch rote Blutkörperchen, untermischt mit abgestoßenem Epithel, liegen. In den ersten Stadien finden sich zuweilen auch kugelige, rosenkranzartig aneinander gereihte, Abscheidungen von Fibrin. Auch können die Fibrinfäden in und auf abgestorbenen Epithelplatten sich ablagern. — In den Nieren können Fibrinausscheidungen in Form von feinen Fäden oder hyalinen Massen sich in den Harnkanälchen und in der Glomeruluskapsel abscheiden. — In den Lymphdrüsen bilden sich Fibrinfäden vornehmlich innerhalb der Lymphbahnen. — In Schleimhäuten stellt sich die Fibrinausscheidung, „die krupöse Membranbildung", meist erst ein, wenn das Epithel (unter der Einwirkung der primären Schädlichkeit) bereits abgestoßen ist, und das Bindegewebe, wenigstens zum Teil, frei vorliegt; doch kann von epithelfreien Stellen aus auch mit Epithel bedecktes Gewebe mit Fibringerinnungen überlagert werden. Die Fibrinausscheidung kann unter dem abgehobenen Epithel mit der Bildung feiner, Krystallnadeln ähnlicher Gebilde beginnen, welche sich radienartig um ein Zentrum, in welchem zuweilen ein kleines Körperchen, ein Zerfallsprodukt einer Zelle, liegt, anordnen. Sehr bald bilden sich indessen dickere und dünnere Fäden, welche mehr oder weniger Leukocyten und rote Blutkörperchen einschließen. Die Anordnung der Fäden ist meist netzartig; doch sind die Dichte des Netzwerkes und die Weite

*) Das Folgende nach ZIEGLER, Allgemeine Pathologie, 10. Aufl., S. 351 ff.

der Maschen sehr verschieden. Bei ungleicher Entwickelung der Fäden und Balken haben die Hauptbalken bald eine der Oberfläche der Schleimhaut parallele, bald eine zu derselben senkrechte Lage. Dicke Fibrin membranen zeigen häufig eine deutliche Schichtung, ein Hinweis darauf, daß ihre Bildung schubweise erfolgt. Das, unter der krupösen Membran befindliche, Bindegewebe ist stets mehr oder weniger hyperämisch, ödematös geschwollen, von Leukocyten durchsetzt, und enthält meist da und dort auch fädige Fibrinausscheidungen. Sehr oft macht sich die Neigung zu Fibrinausscheidungen auch schon in den Blutgefäßen geltend, indem dieselben bald wirr gelagerte Fäden und Stäbe, bald stern- und büschelförmig gruppierte Fibrinnadeln enthalten, welche oft von degenerierten Endothelzellen oder Leukocyten oder von Blutplättchen ausgehen, oder von Stellen ausstrahlen, deren Endothel verloren gegangen ist. Ebenso findet man auch in den erweiterten Lymphgefäßen neben flüssigem und zelligem Exsudat Fibrinfäden. — Auf den serösen Häuten treten die Fibrinausscheidungen teils in körnigen und fädigen, teils mehr in homogenen dichten Massen oder auch in Form bandartiger Gebilde auf. Das Epithel ist am Orte der Auflagerung meist abgestoßen, kann aber stellenweise noch erhalten und von Fibrin überlagert sein. Stärkere Fibrinabscheidungen an der Oberfläche der serösen Häute bilden dicke filzige Auflagerungen, deren gesamte Bestandteile aus fädigem Fibrin nebst Eiterkörperchen bestehen. Das Bindegewebe der serösen Häute ist bei krupöser Entzündung bald mehr, bald weniger infiltriert, und kann sowohl in den Gefäßen wie in dem Bindegewebe Fibrin enthalten.

Das, auf den serösen Membranen sich findende, Fibrin stammt aus dem Blute; es ist durch „fibrinöse Gerinnung“ auf der Pleura- etc. Oberfläche niedergeschlagen (Marchand, Ziegler und andere). Dieser Ansicht steht eine andere, hauptsächlich von Neumann und Grawitz verteidigte, gegenüber, daß das Fibrin (z. T. wenigstens — Neumann) umgewandeltes Gewebe darstelle; daß es durch „fibrinoide Degeneration“ aus den aufgelockerten und gequollenen obersten Serosaschichten hervorgehe. Die Frage nach der Herkunft des Fibrins ist viel diskutiert worden, und es sind in neuerer Zeit eine ganze Anzahl, teils beschreibender, teils experimenteller Arbeiten über fibrinöse Entzündung erschienen. Bei der, durch Injektion von Jodlösung in den Pleuraraum hervorgerufenen, typischen fibrinösen Entzündung sieht man auf das deutlichste, daß das, der Pleura auflagernde, Fibrin durch entzündliche Exsudation und Gerinnung des Exsudates, und nicht durch fibrinoide Gewebsumwandlung entstanden ist, da es sich scharf vom Pleuragewebe abhebt, und an manchen Stellen über dem, in situ gebliebenen, Pleuraepithel abgeschieden ist. Die oben genannten Autoren sind zu ihrer Ansicht von der fibrinoiden Degeneration des Gewebes dadurch gekommen, daß sie zuweilen (an frisch untersuchten, wie an gehärteten und gefärbten Präparaten) das Fibrin unter dem Pleuraepithel fanden (es hat dann offenbar das Fibrin die Epithelien vor sich her abgestoßen), und daß bei spezifischer Fibrinfärbung (Pikrokarminfärbung — Neumann) auch Teile. die unzweifelhaft dem Serosagewebe angehören, die Fibrinreaktion geben. Die Umwandlung in Fibrin soll dadurch geschehen, daß die Fibrillen aufquellen und verschmelzen und dann die Eigentümlichkeiten hyalinen Fibrins zeigen. Die, von Neumann gegebenen, Bilder erklären sich aber wohl zum größten Teile daraus, daß Exsudatfibrin nicht nur die Serosa bedeckt, sondern daß Fibrinfäden und Netze auch in das Pleuragewebe bezw. dessen Lymphspalten eingelagert sind. Andererseits ist es nicht

ausgeschlossen, daß die Fasern in dem flüssigen Exsudat aufquellen, und nach der Gerinnung des letzteren von ihm nicht mehr zu unterscheiden sind. Daß bei chronischen Entzündungen Bestandteile des Serosagewebes eine hyaline (fibrinähnliche) Beschaffenheit annehmen können, nimmt auch Orth an. Borst tritt dafür ein, daß auch bei der akuten, experimentell am Meerschweinchen hervorgerufenen, Entzündung eine derartige hyaline Umwandlung von Serosagewebe vorkommen könne.

Die fibrinöse Entzündung führt sehr häufig zu Verwachsung aneinander liegender, seröser Membranen. Daß die Ausscheidung von Fibrin für die erste Verklebung von maßgebender Bedeutung ist, haben Graser[95, 96]) und ich[14, 15]) nachgewiesen. Graser vereinigte mechanisch zwei Blätter der Serosa parietalis vom Hund; er fand, daß der Verwachsung stets Verklebung durch Fibrin vorhergeht. Die Fibrinausscheidung beweist, daß der Vereinigung ein entzündlicher Prozeß vorangeht, bei dem die Serosaepithelien lädiert und zum großen Teile abgestoßen werden. Wo der entzündliche Vorgang fehlt und die Epithelien wohlerhalten sind, findet keine Verwachsung der aneinander gepreßten Serosen statt. Die Epithelien haben geradezu die Aufgabe, die Serosaflächen vor der Verklebung zu schützen.

Fibrinausscheidung findet, wie oben bemerkt, in geringerem Maße bei der Mehrzahl der serösen, eitrigen, hämorrhagischen, nekrotisierenden Entzündungen statt. Beträchtliche Fibrinausscheidung, bei der das Fibrin die übrigen Exsudatbestandteile weitaus überwiegt: eigentliche fibrinöse Entzündung, wird durch bestimmte Bakterienarten, sowie gewisse chemische Stoffe hervorgerufen. Von den ersteren kommen insbesondere der Diplococcus pneumoniae und der Diphtheriebacillus in Betracht. Der erstere verursacht vornehmlich krupöse Entzündungen der Lungen und der Pleura, der letztere fibrinöse Entzündung des Rachens, des Gaumens und der Atemwege. Zu Fibrinausscheidungen, und demzufolge zu Verwachsungen, können aber auch verschiedene andere Bakterienarten, z. B. Staphylokokken (Peritonitis mit Darmverklebung), Tuberkelbacillen (Verwachsungen der Pleura) führen.

Von den chemischen Substanzen ist namentlich das Jod als ein, typische adhäsive Entzündung hervorrufender, Körper bekannt; es wird in der Praxis zur Erzeugung von Verwachsungen (bei eitriger- bezw. tuberkulöser Pleuritis, Hydrocele, Ovarialcysten) gebraucht. Die entzündungserregende Wirkung des Jod habe ich experimentell am Kaninchen mittels Injektion in Pleural- und Peritonealhöhle studiert[14, 15]). Injiziert man einem Kaninchen 1 ccm einer, 1—2 Proz. Jod enthaltenden, Lugolschen Lösung in den rechten Pleuraraum, so findet man nach 48 Stunden in demselben eine mäßige Menge (3—5 ccm) rötlichgelber, durchsichtiger Flüssigkeit. Diese zeigt sich beim Stehen an der Luft nach einigen Minuten auffallend fest geronnen, in toto zu einer festen Gallerte erstarrt. Die Lungenoberfläche zeigt folgendes Bild: Sie ist in der unteren Hälfte zum Teil mit glasigen, durchscheinenden Auflagerungen, zum Teil mit undurchsichtigen, weißen, zähen Membranen bedeckt, die mäßig fest an der Oberfläche haften. Einzelne Stränge gehen von der Pleura visceralis nach der Pleura parietalis und heften die Lunge an die letztere an. — Sehr charakteristisch ist das Bild, das man erhält, wenn man einem Kaninchen 2 ccm 2 % Jodlösung in die Bauchhöhle injiziert. Man findet nach 48 Stunden die eng aneinander liegenden, sonst aber frei beweglichen, Darmschlingen von trüb-grauen, bezw. undurchsichtig-

weißen Fibrinauflagerungen bedeckt und durch Stränge und Membranen miteinander verwachsen. Die Verwachsung ist so fest, daß sie sich nicht mehr lösen läßt; die Darmteile bilden vielmehr ein zusammenhaftendes, quer lagerndes Paket. Die Fibrinauflagerungen der Darmschlingen zeigen ein, von denjenigen der Lunge etwas abweichendes, Bild. Sie stellen, aus fest aneinander gefügten Fasern bestehende, Membranen dar. Diese Membranen sind innig mit der Serosa verwachsen, sie haften der letzteren viel zäher an als die Fibrinmembranen der Pleura. — Die mikroskopische Untersuchung ergibt folgendes: die Fibrinschicht auf der Pleura ist scharf von der Pleuraoberfläche abgesetzt. Die Fibrinschicht läßt nichts von Gewebebau erkennen. Sie ist zusammengesetzt aus einem Netzwerke feinster Fasern. Wo körperliche Elemente (weiße oder rote Blutkörperchen) der Fibrinschicht eingelagert sind, gehen von der Oberfläche der ersteren strahlenförmig Fasern nach allen Seiten aus. Diese verzweigen sich und verbinden sich netzförmig miteinander. In den Knotenpunkten des Netzes finden variköse Verdickungen statt; das Netzwerk sieht wie bestäubt aus. Es ist genau dasselbe Bild, das bei Gerinnung von einem Tröpfchen Blut bezw. Plasma auf dem Objektträger entsteht. Es kann also hier kein Zweifel bestehen, daß das Fibrin durch Exsudation aus den Gefäßen und durch nachträgliche Gerinnung des Exsudates entstanden ist. — Von dem Pleuraepithel ist an den meisten Stellen nichts zu sehen; es ist durch die schädigende Wirkung des Jod oder durch den, durch das Jod erzeugten, entzündlichen Exsudatstrom abgestoßen worden. Indessen findet man doch vereinzelte Stellen, an denen das Pleuraepithel erhalten ist und in Form einer fortlaufenden Reihe schmaler, langgestreckter Kerne unter der Fibrinschicht verläuft. Hier hat also die Exsudation durch die Epithelschicht hindurch stattgefunden. Andererseits finden sich — allerdings weit seltener — Stellen, an denen die Fibrinmembran nach außen von einer zusammenhängenden Reihe von Epithelzellen bedeckt ist; in solchen Fällen sind die Pleuraepithelien durch den Exsudatstrom abgehoben worden und an der Oberfläche der sich bildenden Membran haften geblieben. — Das Pleuragewebe und die oberflächlichsten Lungenteile zeigen sich bei spezifischer Fibrinfärbung durchsetzt von Fibrinfasern. Bei, in Flemmingscher Flüssigkeit fixierten, Präparaten wird durch Safranin die ganze äußere Zone des Lungengewebes und die Pleura braun gefärbt. Bei dickeren Schichten sind einzelne Fasern nicht zu erkennen, und das ganze Gewebe sieht wie mit scholligen Massen erfüllt aus. Bei sehr dünnen Schnitten erkennt man aber, daß ein sehr dichtes Netzwerk in das Gewebe eingelagert ist. Das Gewebe ist nicht fibrinoid degeneriert, sondern — bald unter Erhaltung, bald unter Verdeckung der eigenen Struktur — mit einem dichten Fibrinnetz imprägniert. — Die mikroskopische Untersuchung von, infolge Jodinjektion verwachsenen, Darmstücken ergab folgendes: Mittels der Weigertschen Fibrinfärbung war überall zwischen den verklebten Serosen Fibrin nachzuweisen. Da, wo zwei Darmschlingen aneinander treten, füllt das Fibrin die, zwischen ihnen entstehende, Furche aus, so daß dieselbe verstrichen erscheint. Auf dem Querschnitt sieht man den, von den zwei konvergierenden Serosen gebildeten, Winkel ausgefüllt von einem Keil von Fibrin. Zwischen den verklebten Darmwänden ist die Schicht mikroskopisch dünn. Die Serosaepithelien sind an den meisten Stellen verschwunden; wo sich Gruppen von Epithelien finden, zeigen sie an Plasma und Kern Degenerationserscheinungen. Wo die Epithelien auf beiden Seiten gut erhalten sind, hat auch keine Verklebung stattgefunden. Die

Epithelien schützen also die Serosen vor Verwachsung. Die erste Vereinigung von, ihres Epithels beraubten, Serosen erfolgt durch Fibrin.

3. Hämorrhagische Entzündung. Als hämorrhagische Entzündung bezeichnen wir eine Entzündung, bei welcher neben anderen Exsudatbestandteilen reichlich rote Blutkörperchen die Gefäße verlassen. Dies deutet darauf hin, daß eine besonders starke, oder auch eine eigenartige, durch eine spezifische Einwirkung des entzündlichen Agens auf die Gefäße bedingte, Veränderung der Blutgefäße stattgefunden hat. Wie mehrfach erwähnt, findet sich fast bei jeder Entzündung eine geringe Anzahl roter Blutkörperchen dem Exsudate beigemengt. Man nimmt an, daß an Stellen der Gefäßwand, die durch den häufigen Durchtritt von weißen Blutkörperchen besonders durchgängig gemacht sind, die roten Blutkörperchen durchgepreßt werden, und zwar so, daß, unmittelbar einem passierenden Leukocyten folgend, eine ganze Reihe von roten Blutkörperchen rasch hintereinander die entstandene „Lücke" passiert. Nicht zu vergleichen mit diesem, gewissermaßen mehr zufälligen, Durchpassieren von Erythrocyten ist der massenhafte Austritt von roten Blutkörperchen bei der hämorrhagischen Entzündung. Während bei einfachen Entzündungen nur mittels des Mikroskopes vereinzelte Erythrocyten entdeckt werden können, bietet sich bei der hämorrhagischen Entzündung das Blut schon dem bloßen Auge als wesentlicher Bestandteil dar. Bei der einfachen, wie bei der hämorrhagischen Entzündnng erfolgt der Durchtritt der roten Blutkörperchen per diapedesin. Hiermit nicht zu verwechseln ist die Blutung aus Geschwüren in Höhlen erweichten Gewebes etc., die unter Kontinuitätstrennung der Gefäße, per rhexin, erfolgt. Hämorrhagische Entzündung wird durch bestimmte Bakterienarten, sowie gewisse chemische Schädlichkeiten hervorgerufen. Bei tuberkulöser (und karcinomatöser) Pleuritis ist bekanntlich oft Blut dem Exsudate beigemischt. Jedoch handelt es sich hier wohl weniger um eine spezifische Beeinflussung der Gefäße, um Blutungen per diapedesin, als um eine Arrodierung der Gefäßwände, um Blutung per rhexin. Austritt von großen Mengen roter Blutkörperchen kommt namentlich in Verbindung mit Fibrinausscheidung vor. So enthält das krupöse Lungenexsudat stets mehr oder weniger rote Blutkörperchen, und ebenso treten bei fibrinöser Pleuritis und Pericarditis nicht selten größere Mengen von roten Blutkörperchen aus. Hämorrhagische Entzündung wird weiter in den Nieren hervorgerufen, wenn die, zur Ausscheidung gelangenden, Substanzen (Acria, Toxine) stark schädigend auf die Nierengefäße wirken. Die roten Blutkörperchen treten hierbei aus den Glomerulis aus. — Nicht zu verwechseln mit der hämorrhagischen Nephritis ist die einfache Ausscheidung von Hämoglobin, Blutkörperchentrümmern oder ganzen Erythrocyten, wie sie bei intensiver Zerstörung von roten Blutkörperchen durch Blutkörperchengifte zustande kommt. Die Ausscheidung erfolgt hier ohne Schädigung der Gefäße und der Gewebszellen, sowie ohne gleichzeitigen Austritt von Leukocyten, d. h. also ohne entzündliche Erscheinungen (vergl. Kap. V, über Blutkörperchengifte, sowie das Kap. „Niere"). — Eine weitere „Ausscheidungsentzündung" hämorrhagischer Natur, und zwar des Darmkanales, finden wir bei subkutaner oder intravenöser Injektion von Abrin, Ricin, von Saponinsubstanzen, von Diphtherietoxin. Diese Gifte üben bei ihrer Ausscheidung durch den Darm eine heftige Reizwirkung auf die Gefäße und Gewebe der Darmschleimhaut aus. Die, durch sie verursachte, entzündliche Hyperämie ist nicht

zu verwechseln mit der Hyperämie, die durch subkutane Injektion großer Arsenikmengen oder durch intravenöse Injektion von Pepton hervorgerufen wird. Diese Hyperämie ist zuweilen eine ganz enorme; sie führt auch nicht selten zu reichlichem Austritt von Blut in die Gewebe oder in den Darmkanal. Aber es fehlen die entzündlichen Erscheinungen, die massenhafte Emigration von Leukocyten, die Nekrotisierung der Drüsenzellen, die Abstoßung der Epithelien, die sich bei den oben genannten Substanzen finden. (Näheres s. Kap. V, ferner in den Kapiteln „Magendarmkanal" und „Toxine").

Von chemischen Stoffen rufen bei direkter Einwirkung solche eine hämorrhagische Entzündung hervor, die eine stärkere Schädigung der Blutgefäße bedingen, ohne daß es dabei, wie z. B. bei den Ätzgiften, zum Verschluß der Gefäße durch Gerinnung ihres Inhaltes kommt. Ein Stoff, der — neben typischer fibrinöser Entzündung — sehr reichliche Auswanderung von roten Blutkörperchen bewirkt, ist das Jod. Ich fand bei Injektion von 2 % Jodlösung in die Pleura- bezw. Peritonealhöhle des Kaninchens folgendes: Die oberflächlichen Teile der Lunge, die von der injizierten Jodlösung direkt betroffen waren, zeigten sich hämorrhagisch infarciert; das Gewebe war ganz mit ausgetretenen roten Blutkörperchen vollgestopft. In der Bauchhöhle zeigten sich in der Serosa parietalis und visceralis wie im Netz um die feineren Gefäßverzweigungen allenthalben kleine Blutungen. Die Blutungen waren nicht per rhexin, sondern per diapedesin erfolgt; das Blut war nie an einer bestimmten Stelle aus einem Gefäße hervorgequollen, sondern die roten Blutkörperchen lagen um die erweiterten Gefäße gleichmäßig dicht aufgereiht.

Typische hämorrhagische Entzündung ruft oft der Biß von Schlangen, insbesondere von tropischen Schlangen, ferner der Biß oder Stich von Insekten (besonders gewisser Spinnen), sowie der Stich der Stachelflossen gewisser Fische hervor. Das Schlangen-, Spinnen- etc. Gift muß demnach besonders schädigende Wirkung auf die Blutgefäße haben. Es ruft oft enorme Schwellung der Gewebe durch rapiden Austritt von entzündlichem Exsudat, sowie blutige Suffundierung der Biß- oder Stichstelle, oft in weiter Umgebung, hervor. Die betreffenden Gifte wirken meist auch Blutkörperchen-auflösend (zum Teil, wie es scheint, auch Blutfarbstoffverändernd), ferner Zellen-abtötend, so daß aus der hämorrhagischen Entzündung oft rasch eine nekrotisierende Entzündung wird. (Näheres siehe in dem Kap. über Toxine.)

4. Eitrige Entzündung. Eine Entzündung bezeichnen wir als eitrig, wenn ein sehr reichliches, aus Eiterzellen bestehendes, Exsudat sich ausbildet. Die Eiterkörperchen bestehen zum weitaus größten Teile aus weißen Blutkörperchen; die, dem Eiter sich beimischenden, durch das schädigende Agens abgetöteten, oder unter dem Entzündungsreiz neugebildeten, Gewebszellen stellen immer nur einen kleinen Prozentsatz der Exsudatzellen dar. Neben den Leukocyten tritt auch flüssiges Exsudat aus den Gefäßen aus; ein Teil desselben gerinnt sehr häufig, so daß man bei den meisten eitrigen Entzündungen auch festes Fibrin im Exsudat bezw. in dem entzündeten Gewebe vorfindet, das allerdings der Masse nach dem flüssigen bezw. halbflüssigen Eiter gegenüber weitaus zurücksteht. — Die eitrige Entzündung unterscheidet sich somit ihrem Wesen nach nicht von einer gewöhnlichen, gutartigen Entzündung; sie zeigt nur eine dem Grade nach viel stärkere Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen. Allerdings findet man in praxi bei der eitrigen Ent-

zündung auch die übrigen Entzündungssymptome, Rötung, Hitze, Schwellung und Schmerzhaftigkeit fast immer besonders stark ausgebildet. Es deutet dies darauf hin, daß die Eiterung-erzeugenden, entzündlichen Schädlichkeiten auf alle Teile eine heftigere Wirkung ausüben. Das wesentliche Symptom aber der eitrigen Entzündung, die enorme Ansammlung von Eiterkörperchen, ist bedingt durch eine besonders starke *chemotaktische* Wirkung des entzündlichen Agens auf die, im Blute kreisenden, Leukocyten.

*Eiterung* wird *in praxi* wohl ausnahmslos durch *Bakterien* verursacht; und zwar wirken dieselben nicht durch ihre bloße Anwesenheit, sondern durch lösliche, entweder bei Lebzeiten von ihnen sezernierte, oder bei ihrer Evolution freiwerdende Produkte. Die Eiterung-erregende Wirkung der verschiedenen Bakterien ist verschieden stark; auch bei der gleichen Bakterienart ist je nach der Herkunft, den Lebensbedingungen der einzelnen Stämme etc. die Eiter-erzeugende Wirkung eine wechselnde. Es kann ferner das gleiche Bacterium an der einen Körperstelle, dem einen Organe, dem einen Gewebe, Eiterung erzeugen, an anderen nicht. Schließlich verhalten sich verschiedene Tierarten den eitererregenden Bakterien, wie bestimmten eitererzeugenden chemischen Substanzen gegenüber ganz verschieden (s. unten). Die Art des Eiters ist bei verschiedenen Tierklassen sehr verschieden. Der Eiter des Hundes ist wie der des Menschen flüssig, von rahmartiger Konsistenz; der Eiter des Kaninchens ist fest, käseartig.

Die meisten, in der Praxis vorkommenden (nicht experimentell hervorgerufenen), Eiterungen sind, wie bemerkt, bakteriellen Ursprunges. In Abszessen der Leber hat man nicht immer Bakterien nachweisen können. Diese Abszesse sind aber kaum, wie einzelne französische Autoren annehmen, durch, in der Leber selbst gebildete, Leukomaine, sondern durch, mittels der gewöhnlichen Kultur- und Färbungsmethoden nur nicht nachweisbare, Mikroorganismen (vielleicht durch Amöben) verursacht.

Unter den pathogenen Bakterien sind es die *Staphylokokken* und die *Streptokokken*, die über 90 Proz. aller Eiterungen herbeiführen. Es gibt aber keine spezifisch-pyogenen Bakterien. Der Staphylococcus verursacht neben Abszessen auch noch zahlreiche nicht eitrige Endokarditiden, Pleuritiden, Perikarditiden, Phlebitiden, Anginen, Bronchitiden und Bronchopneumonien. Der Streptococcus verursacht außer Eiterungen auch das Erysipel, die puerperale Sepsis, Formen von infektiöser Purpura, von Angina pseudomembranacea, von Myelitis u. s. w. Alle diese Infektionen können sich mit Eiterung komplizieren; aber andererseits führen sie oft zum Tode, ohne daß sich ein Tropfen Eiter bei der Autopsie findet. Bei manchen Bakterienarten, insbesondere auch beim Streptococcus, kann man die Beobachtung machen, daß sie um so eher Eiterung verursachen, je mehr sie selbst abgeschwächt und je widerstandsfähiger der Organismus ist. Die vollvirulenten Kulturen wirken nämlich viel mehr nekrotisierend als entzündungserregend; nebenbei wirken die, von den Bakterien produzierten, Toxine auf einen empfänglichen Organismus oft so intensiv, daß allgemeine, zum Tode führende Intoxikation eintritt, ehe es zu lokaler Eiterung kommt.

Der Staphylococcus pyogenes ist vor allem der Verursacher von oberflächlichen (Wund-) Eiterungen, von Furunkeln, von subkutanen Abszessen, von eitrigen Mandelentzündungen, von den meisten Osteomyelitiden, von zahlreichen eitrigen Peritonitiden, Otitiden, Meningitiden, ulcerösen Endokarditiden. Der Streptococcus pyogenes findet sich bei

den nämlichen Prozessen, ferner namentlich bei eitrigen Pleuritiden, Perikarditiden und bei Eiterungen der Unterleibsorgane.

Nach einer Statistik über 495 von ZUCKERKANDL, ROSENBACH, OGSTON, PASSET gesammelte Fälle von Abszeß beim Menschen fand sich

| | | |
|---|---|---|
| Staphylococcus pyogenes (aureus, citreus, albus) | in 71 | Proz. |
| Streptococcus pyogenes | „ 16 | „ |
| Beide zusammen | „ 5,5 | „ |
| Verschiedene andere (Micrococcus pyogenes fötidus, Micrococcus tenuis etc.) | „ 7,5 | „ |

Nach einer Statistik von KARLINSKI über 200 Fälle fand sich

| | | |
|---|---|---|
| Staphylococcus pyogenes aureus | bei 82 | Fällen |
| „ „ albus | „ 55 | „ |
| „ „ citreus | „ 7 | „ |
| Streptococcus pyogenes | „ 45 | „ |
| Verschiedene | „ 11 | „ |

Neben dem Staphylococcus und dem Streptococcus pyogenes kommen als eitererzeugend hauptsächlich noch in Betracht: der Bacillus pyocyaneus, der Pneumococcus FRÄNKELI und das Bacterium coli. — Es vermögen aber gelegentlich noch eine ganze Anzahl anderer Bakterien eitrige Entzündung hervorzurufen. Der Tuberkelbacillus erzeugt „kalte“, oft sehr ausgedehnte, Abszesse, sowie eitrige Osteomyelitiden; der Bacillus FRIEDLÄNDERI ruft manchmal eitrige Pleuritis hervor. Milzbrandbacillen, abgeschwächt einem empfänglichen, oder nicht abgeschwächt einem impfgeschützten Tier unter die Haut gespritzt, erzeugen kleine lokale Abszesse.

Einen wichtigen Faktor für das Zustandekommen einer infektiösen Eiterung bildet die Zahl der eingebrachten Bakterien. Wenn man von der gleichen Staphylokokkenkultur einem Kaninchen einige Tropfen intravenös injiziert, so resultiert nur ein vorübergehendes Unwohlsein; injiziert man mehrere Kubikcentimeter, so entstehen Gelenkeiterungen, Abszesse in der Niere etc. Ein oder zwei Tropfen Bouillonkultur von Staphylococcus unter die Haut gebracht, erzeugen eine vorübergehende Anschwellung, 1—2 ccm einen Abszeß. Diese Versuche haben ein großes allgemeines Interesse; sie zeigen, daß der Organismus mit einer beschränkten (immerhin recht ansehnlichen) Zahl von Infektionserregern fertig werden kann, ohne selbst Verluste zu erleiden. Daß übrigens auch die Abszeßbildung, bei der freilich auch Körpergewebe zugrunde geht, eine Schutzmaßregel des Organismus bildet, werden wir später sehen. WATSON CHEYNE hat die Stärke der Eiterung-erzeugenden Wirkung von Bakterien zahlenmäßig auszudrücken versucht. Er findet, daß 250 000 000 Staphylokokken notwendig sind, um beim Kaninchen einen Hautabszeß zu erzeugen. Wenn man Proteus vulgaris zu den Versuchen benutzt, sollen weniger als 8 000 000 Mikroben unwirksam sein; 8 000 000 sollen bei dem Kaninchen oder Meerschweinchen einen kleinen Abszeß hervorrufen; 56 000 000 sollen ausgedehnte Eiterung und Tod der Tiere in 6 Wochen, 225 000 000 sollen den Tod der Tiere in 24 Stunden bedingen. BUJWID gibt an, daß von Staphylokokken 100 000 000 nötig sind, um bei der Maus, und 1 000 000 000, um bei der Katze oder dem Kaninchen Eiterung hervorzurufen. Das Peritoneum soll nach HERMANN zwanzigmal größere Dosen einer Kultur nötig haben, um in Eiterung zu geraten, als andere Organe (eine experimentelle Nachprüfung dieses Satzes wäre sehr notwendig). Von großem Interesse ist ferner, daß das Peritoneum bei ge-

schlossener Bauchhöhle sich bezüglich der Eiterung ganz anders verhält als bei künstlich geöffneter Bauchhöhle. Nach dem Peritoneum sei das Unterhautzellgewebe am wenigsten empfindlich; es seien 500 000 000 Staphylokokken (0,75 ccm Kulturflüssigkeit) notwendig, um einen Abszeß zu erzeugen. Dann kämen die Arachnoidea, die Pleura (0,25 ccm), schließlich die vordere Augenkammer, die auf eine Menge Kokken eitere, die 8600 mal kleiner sei, als die für Eitererzeugung am Unterhautzellgewebe notwendige. — Alle diese Zahlen haben selbstverständlich keine absolute, sondern nur relative Gültigkeit.

Für die Entstehung und Lokalisation der Eiterherde bei bakterieller Infektion ist die Eingangspforte von Wichtigkeit. In praxi werden die Eiterung-erzeugenden Bakterien entweder durch äußere Verletzungen (gröbere an der Haut, minimale an Schleimhäuten) eingeführt oder entlang von natürlichen Ausführgängen (eitrige Pyelonephritis oder Cholecystitis) oder auf dem Blut- oder Lymphwege (eitrige Metastasen, Pyämie) verbreitet. OGSTON hat Kulturen von Staphylococcus pyogenes aureus in den Magen, das Duodenum, das Jejunum von Meerschweinchen und Kaninchen eingeführt: nie entstanden Eiterungen, auch nicht, wenn er vorher Krotonöl in den Magen injizierte, oder das Tier durch subkutane Colchicuminjektionen schwächte. — OGSTON brachte ferner Staphylokokkenkultur (mittels Lungenkauterisation) in die Lunge; es folgte keine Entzündung und Eiterung. Nach vorheriger Schädigung der Atemwege erfolgte dagegen der Tod der Tiere binnen 24—48 Std. mit Lungenödem und eitriger Pleuritis. — Wenn man Staphylokokkenkultur intravenös injiziert, so erhält man konstant Abszesse in den Nieren, kleine Muskelabszesse, Knochenabszesse, seröse oder eitrige Gelenkentzündungen (KRAUSE, RODET). Wenn man Staphylokokken intravenös einspritzt und zugleich Verletzungen, z. B. Knochenbrüche, anbringt, so erfolgt Eiterung an der Bruchstelle (BECKER, GANGOLPHE). — Daß bei intravenöser Staphylokokkeninjektion so regelmäßig Abszesse in den Nieren sich finden, ist vielleicht dadurch zu erklären, daß durch die löslichen toxischen Produkte, die sich zwecks Ausscheidung in den Nieren anhäufen, die Nieren geschädigt werden und deshalb, ähnlich wie die Bruchstellen, den Bakterien günstige Ansiedelungsbedingungen bieten. — Wenn man Streptokokken intravenös injiziert, so ist die Lokalisation der Abszesse weniger konstant; es finden sich nicht so regelmäßig Nierenabszesse. Spritzt man große Mengen stark virulenter Bakterien ein, so kommt es zu frühzeitigem Tod ohne Eiterung; injiziert man abgeschwächte Kulturen, so erfolgt verspäteter Tod mit Gelenkeiterungen. — Bei subkutaner Injektion auch sehr großer Mengen Staphylokokken oder Streptokokken erfolgt immer nur ein lokaler Abszeß, fast nie allgemeine Infektion (s. auch Abschnitt 6). — Bei Injektion in das Peritoneum erhielt RODET mit Staphylokokken negatives (?), CHAUVEAU und ARLOING mit Streptokokken positives Resultat.

Nekrose bezw. Nekrobiose eines Gewebes begünstigt sehr dessen Vereiterung. CHAUVEAU unterband einem Hammel den einen Hoden, und injizierte dann Staphylokokken intravenös: der abgebundene Hoden vereiterte, der andere nicht.

Alterationen des Nervensystems prädisponieren zur Eiterung. Ein Hemiplegiker bekommt auf der gelähmten Seite leichter Eiterungen, als auf der nicht gelähmten. Sensibel enervierte Gewebe neigen sehr zu Eiterungen. Nach Vagusdurchschneidung erfolgt leicht eitrige Entzündung der Lunge. (Näheres hierüber in dem Kapitel über Zentral-

nervensystem bezw. periphere Nerven.) — Das Alter der Versuchstiere, wie des Menschen ist nicht allein bestimmend für die Empfänglichkeit bezw. Widerstandskraft gegenüber Eiterung-erzeugenden Bakterien, sondern auch für die Lokalisation der Eiterherde. Wenn man einem ausgewachsenen Kaninchen Staphylokokken intravenös injiziert, so entstehen Abszesse in den Eingeweiden, keine entzündlichen Veränderungen am Skelett; injiziert man einem jungen (z. B. 2 Monate alten) Kaninchen eine Staphylokokkenkultur, so entsteht die typische juxtaepiphysäre Osteomyelitis des Jugendalters (Rodet). Ganz ähnliche Resultate erhielten Courmont und Jaboulay mit dem Streptococcus.

Die Art und Stärke der Eiterbildung ist verschieden je nach der Tierart. Nicht alle Tiere haben die gleiche Neigung zu Eiterung. Dieselbe ist sehr schwach bei den Vögeln, gering bei Rind und Ziege, ausgesprochener bei Kaninchen, Hammel, Hund, am stärksten beim Pferd. Meerschweinchen sollen durch chemische Substanzen (ohne Bakterien) nie zu Eiterung gebracht werden. Wie oben bereits erwähnt, ist der Eiter des Kaninchens von ganz anderer Beschaffenheit als der des Hundes. Bei Kaninchen und Hund zeigen die gleichen chemischen Substanzen abweichende chemotaktische und dementsprechend verschiedene eitererzeugende Wirkung.

Von Einfluß auf das Zustandekommen bezw. die Intensität und Ausdehnung der eitrigen Entzündung sind schließlich Erkältung, Erhitzung, Übermüdung, Inanition, kachektischer Zustand. Ferner sind von Wichtigkeit die, von den Bakterien erzeugten, löslichen Produkte, sei es, daß dieselben den Organismus für die Eiterung prädisponieren, sei es, daß sie ihn gegen dieselbe immunisieren, — sowie auch andere, den Bakterien direkt zugesetzte, oder dem Körper gleichzeitig einverleibte, chemische Substanzen. Das Extrakt von Staphylokokkenkulturen, Kaninchen intravenös injiziert, prädisponiert die Tiere für Staphylokokkeneiterung. Die prädisponierenden Stoffe sind in Alkohol löslich. Andererseits kann man Kaninchen gegen Staphylokokken immunisieren, so daß Injektion von Staphylokokken (intraperitoneal) keine Eiterung hervorruft. Diese immunisierenden Stoffe sollen in Alkohol unlöslich sein. In der Staphylokokkenkultur sind prädisponierende und immunisierende Stoffe nebeneinander enthalten, aber die ersteren überwiegen. — Reichel konstatierte, daß Tiere, die eben erst eine eitrige Peritonitis (durch Staphylokokkeninjektion) überstanden hatten, bei einer erneuten Injektion immun blieben. Er injizierte Tieren kleine Mengen Staphylokokken ins Blut und fand die Tiere dann refraktär gegen eine mehrfach-tödliche Dosis von Staphylokokkenkultur. Die gleichen Resultate erhielt er mit sterilisierten Kulturen. Die intraperitoneale Injektion von abgetöteter Staphylococcuskultur rief bei empfänglichen Tieren eitrige und hämorrhagische Peritonitis, bei geimpften Tieren nur einige Ekchymosen der Serosa hervor. Bei subkutaner Injektion geimpfter Tiere erhielt er unter 10 Fällen nur 1 mal einen Abszeß, 4 mal eine leichte Infiltration und 5 mal negatives Resultat. — Es ist bekannt, daß Diabetiker auf geringfügige Verletzungen leicht Eiterungen bekommen. Verschiedene Autoren haben daher den Einfluß des Zuckers auf die Eiterung experimentell studiert. Bujwid hat Staphylokokkenkulturen und Traubenzucker gleichzeitig injiziert und behauptet, daß der Zucker die Eiterung-erzeugende Wirkung der Bakterien begünstige. Dem ist aber von Steinhaus, Hermann, Grawitz und de Bary widersprochen worden. Dagegen begünstigt der Zusatz von gewissen anderen Substanzen die

Eiterung durch pyogene Mikroorganismen: so von Soda, Ammoniak, Senföl, Krotonöl, Kantharidin, Sublimat, Karbolsäure, von Kadaverin, von Extrakt aus gangränösem Gewebe, von den löslichen Bestandteilen einer Prodigiosuskultur, von Milchsäure etc. Es ist dies sehr verständlich, da die genannten Stoffe sämtlich zellnekrotisierende Wirkung besitzen bezw. selbst Eiterung hervorrufen.

Wir kommen nunmehr zu der Besprechung der „aseptischen Eiterung“, der Frage, ob Eiterung durch sterile chemische Substanzen erzeugt werden könne, oder ob zum Zustandekommen von Eiterung die Beteiligung von Bakterien unerläßlich sei. Unter dem Eindruck der bakteriologischen Befunde, die bei jeder Eiterung Bakterien aufzeigten, hatte man den Satz: „keine Eiterung ohne Bakterien“ aufgestellt. Tatsächlich sind die, in praxi vorkommenden, Eiterungen wohl immer durch Bakterien (eventuell durch andere Mikroorganismen, Amöben, Sproßpilze, Schimmelpilze) bedingt. Eine andere Frage ist die, ob Eiterung ohne Bakterien unmöglich ist. Zur Lösung dieser Frage hat man die verschiedensten chemischen Substanzen, insbesondere Ätz- und Protoplasmagifte, sowie Acria, Tieren beigebracht. Die Beibringung (die in den meisten Fällen subkutan erfolgte) geschah zuerst durch Einstich oder Einschnitt in die Hautdecke. Man hat aber eingewandt, daß auf dem Wege des Stichkanales bezw. Einschnittes Bakterien eindringen könnten, und daß diese die Veranlasser einer eventuell eintretenden Eiterung seien. Man hat deshalb die Versuche so angestellt, daß man die zu prüfenden Substanzen in Glasröhrchen einbrachte, diese oben und unten abschmolz und sterilisierte, die Glasröhrchen unter aseptischen Kautelen in das Unterhautzellgewebe brachte und die für das Einschieben notwendige (möglichst kleine) Wunde vernähte und abheilen ließ; erst wenn dieselbe verschlossen war, und sich gar keine Reaktion im Unterhautzellgewebe zeigte, zerbrach man subkutan die Glasröhrchen, so daß nunmehr ihr Inhalt mit dem Gewebe in Berührung kommen konnte. Hierbei hat sich nun herausgestellt, daß es eine ganze Anzahl Stoffe gibt, die typische Eiterung ohne Bakterien verursachen. Diese Tatsache ist durch die experimentellen Untersuchungen von Grawitz und de Bary, Buchner, Rosenbach, Steinhaus, Janowski, Christmas, Lemière und anderen mit aller Sicherheit erwiesen. Diese Eiterung ohne Bakterien bezeichnet man auch als „aseptische Eiterung“.

Die, aseptische Eiterung bewirkenden, chemischen Substanzen wirken alle auf Zellen und Gewebe mehr oder weniger nekrotisierend. Es rufen aber nicht etwa alle nekrotisierenden Substanzen Eiterung hervor. Dieselben müssen noch eine zweite Eigenschaft aufweisen: sie müssen lebhafte chemotaktische Wirkung besitzen. Dies tun die Ätzgifte, Acria etc. allerdings nicht in unverdünntem Zustande: es ist klar, daß Zellen-abtötende Substanzen auf Leukocyten nur negative Chemotaxis ausüben können, wenn sie pur oder in stärkeren Konzentrationen auf sie einwirken. Stark verdünnt besitzen aber dieselben Substanzen oft sehr starke chemotaktische Wirkung. Dies sehen wir besonders an den Acria, die pur rein nekrotisierend wirkende Körper, verdünnt eminent chemotaktische Substanzen darstellen. Manche nekrotisierende Substanzen zeigen allerdings auch verdünnt im Röhrchenversuch keine Leukocytenanlockung (siehe bei „Chemotaxis“). So verhalten sich z. B. die löslichen Schwermetallsalze. Wenn dieselben bei subkutaner Injektion dennoch Eiterung hervorrufen, so geschieht dies wahrscheinlich dadurch, daß die abgetöteten Zellen bei ihrem Untergange chemotaktisch wirksame Produkte frei werden lassen. Von Courmont

und Gangolphe ist direkt nachgewiesen worden, daß, in aseptischer Nekrobiose begriffene, Gewebszellen lösliche phlogogene Substanzen produzieren.

Als Substanzen, die aseptische Eiterung hervorrufen, sind besonders zu nennen: Terpentinöl, Krotonöl, Petroleum, Quecksilber, Höllenstein, Digitoxin, Kadaverin.

Wie schon mehrfach betont, verhalten sich die verschiedenen Tierarten Eiterung-erzeugenden Substanzen gegenüber sehr verschieden. Grawitz und de Bary haben mit Leichtigkeit aseptische Eiterung am Hunde erzeugt, während sie bei Kaninchen und Meerschweinchen nur negative Resultate erhielten. de Christmas zeigte, daß man auch am Kaninchen aseptische Eiterung erhalten könne, wenn auch viel schwieriger als beim Hunde. Er erzeugte ferner aseptische Eiterung bei der Katze; dagegen erhielt er beim Meerschweinchen nur serofibrinöse, nie eitrige Entzündungen. Bisher ist es noch nicht gelungen, beim Meerschweinchen aseptische Eiterung zu erzeugen. Lemière betont, daß der Unterschied zwischen Hund und Kaninchen betreffs des Zustandekommens von aseptischer Eiterung nicht so bedeutend sei, als man bisher angenommen; nur habe der Kanincheneiter seine besonderen, von denen des menschlichen und Hundeeiters abweichenden, Eigenschaften (s. oben). Die Abszesse bilden sich beim Kaninchen sehr langsam und machen äußerlich keine Symptome: sie sind nicht palpabel, erzeugen keine intensive Entzündungsröte und Wärme; sie begrenzen sich rasch, werden zum Teil resorbiert, zum Teil eingekapselt. Aus alledem ergibt sich, daß sie leicht übersehen werden können, und daß man zwecks Entscheidung über Vorhandensein oder Fehlen von Eiter immer incidieren muß.

Wie ebenfalls bereits erwähnt, eitern die Gewebe verschieden leicht. Das Unterhautzellgewebe vereitert leichter als der Muskel (deshalb macht man Injektionen von Quecksilber bezw. Quecksilberpräparaten zur Behandlung Syphilitischer lieber intramuskulär als subkutan). Grawitz und de Bary brauchten bei einem kranken Hunde eine dreimal kleinere Menge Terpentinöl, um einen Abszeß herbeizuführen als bei einem gesunden Hunde.

Die oben erwähnten chemischen Substanzen besitzen eine verschiedene Intensität ihrer Eiterung-erzeugenden Wirkung. Außerdem ist die Reihenfolge verschieden je nach der Tierart, an welcher die Stoffe untersucht werden.

de Christmas fand, daß bei dem Kaninchen subkutane Injektion von Glycerin, von Chlorzink (10 %), von Argentum nitricum (5 %) keine Eiterung erzeuge; daß Petroleum und Quecksilber nur eine geringe Infiltration hervorbringen; daß Terpentinöl dagegen Eiterung hervorruft. Bei dem Hunde dagegen bewirkt nicht nur das Terpentinöl, sondern auch das Petroleum, das Quecksilber, das Silbernitrat lebhafte Eiterung. Nach Steinhaus ist das Sublimat nicht pyogen, während das Kalomel bei dem Hund, der Katze, dem Kaninchen Eiterung erzeugt; das Argentum nitricum bedingt Eiterung bei Hund und Katze, nicht bei Kaninchen und Meerschweinchen. Lemière hat 111 chemische Substanzen auf ihre pyogene Wirkung geprüft*). Er fand als besonders wirksam: Kreolin, metallisches Quecksilber, Kalomel, Terpentinöl, Nelkenöl, Zedernöl, Sabineol, Petroleum, Silbernitrat, Ammoniak. Gewebsnekrose erzeugten neben der Eiterung: Eisensulfat, Zinkchlorid,

*) Lemière, De la suppuration. Thèse de Lille, 1891.

Kantharidentinktur, Krotonöl. Schließlich führt Lemière eine Anzahl Substanzen auf, die die pyogene Wirkung von Bakterien verstärken: Kadaverin, Jequiriy, Anthrarobin, Zucker.

Von Einfluß auf die phlogogene Wirkung ist schließlich die absolute Menge, sowie die Konzentration des, zu dem Experimente verwendeten, chemischen Körpers. Von einer 5 % Kadaverinlösung bringen zwei Tropfen, subkutan injiziert, nur eine leichte serofibrinöse Exsudation hervor; 0,3—0,5 ccm führen aseptische Eiterung, 2,0—2,5 ccm führen Nekrose der Haut herbei (Grawitz und de Bary). 0,5 g Kalomel, einem Kaninchen subkutan injiziert, bewirken Eiterung; 0,3 g sind ohne Wirkung (Steinhaus). Nach Janowski ist die Menge des Eiters, die man beim Hunde auf Injektion von Silbernitrat erhält, proportional der Menge der injizierten Lösung: auf 0,6 ccm Lösung erhält man 4—5 ccm, auf 1 ccm Lösung 8—9 ccm Eiter. Samuel findet, daß eine Lösung von Glycerinphosphorsäure 1:12 nur eine leichte Entzündung hervorruft; während eine Lösung 1:9 Eiterung bedingt. Terpentinöl bewirkt beim Hunde regelmäßig Abszeßbildung, wenn es zu 0,5 ccm pur injiziert wird. Ebenso hat es, in Öl gelöst, eitererzeugende Wirkung. In starker Verdünnung in Wasser wird es, ohne eine entzündliche Reaktion hervorzurufen, resorbiert.

Der aseptische Eiter hat ganz dieselbe Zusammensetzung wie der Eiter bei bakterieller Infektion. Ob die Eiterkörperchen hochgradig verändert (verfettet, zerfallen) sind, und ob zahlreiche abgestorbene Gewebszellen dem Eiter beigemischt sind, hängt von der Intensität der schädigenden Wirkung der chemischen Substanz ab. Der wesentliche Unterschied zwischen „aseptischem" und „septischem" Eiter ist das Fehlen der Bakterien, und somit der Infektiosität bei ersterem. Ein weiterer Unterschied, der mit dem eben genannten eng zusammenhängt, ist darin gegeben, daß der aseptische Eiter nur die, bei der Injektion beigebrachte, Menge an nekrotisierendem chemischen Stoff enthält, die sich sogar durch Resorption beträchtlich vermindern kann, während bei dem septischen Eiter beständig zelltötende Produkte gebildet werden. Daraus erklärt sich, daß eine aseptische Eiterung im Gegensatz zu vielen septischen stets streng lokalisiert bleibt, und daß ein aseptischer Eiterherd weit mehr zur Resorption neigt als ein bakterieller. Gleichzeitig sind auch die allgemeinen wie die lokalen Symptome bei der aseptischen Eiterung geringer als bei der bakteriellen Eiterung. Wenn bei aseptischer Eiterung Fieber überhaupt zustande kommt, so beruht es auf Resorption der löslichen, bei der Nekrobiose der abgetöteten Zellen sich bildenden, phlogogenen Produkte (s. oben).

Wenn man früher gemeint hat, daß es keine Eiterung ohne Bakterien gebe, so hat man jetzt erkannt, daß die bakterielle Eiterung nicht durch die bloße Anwesenheit der Bakterien, sondern durch, von diesen erzeugte, chemische Produkte hervorgebracht wird. Es ist die Frage entstanden, ob diese Stoffe von den Bakterien sezerniert werden, oder ob sie in den Bakterienleibern selbst enthalten sind und erst bei dem Absterben der Keime in das umgebende Medium übertreten. Offenbar kommt beides vor. Für die letztere Eventualität ist namentlich Buchner lebhaft eingetreten. Buchner hat (nach dem, p. 287 geschilderten, Verfahren) aus 18 verschiedenen Bakterienarten phlogogene Substanzen dargestellt. — Wissokowicz hat gezeigt, daß von, durch Hitze getöteten, Milzbrandbouillonkulturen nur die Bakterienleiber, nicht das zellfreie Filtrat, Eiterung hervorrufen. Eiterung hat man ferner erzeugt

mit den abgetöteten Leibern des Bacillus subtilis, pyocyaneus, prodigiosus, typhi, tuberculosis etc.

Welcher Art die, aus den Bakterienkulturen dargestellten, phlogogenen Stoffe sind, ist noch wenig aufgeklärt. LEBER hat aus Staphylokokkenkulturen ein krystallinisches Produkt, das Eiterung erregen soll, und das er Phlogosin nennt, isoliert. Andere haben aus Bakterienkulturen „fermentartige“ (d. h. durch Hitze zerstörbare) Substanzen mit phlogogener Wirkung gewonnen. BUCHNER hat, wie oben erwähnt, aus den Bakterienleibern Proteine dargestellt, die nach ihrem Verhalten zu Säuren und Alkalien etc. den Pflanzenkaseinen ähnlich sind. (Näheres siehe in dem Kapitel über Toxine.)

Bisher haben wir nur die Ansammlung von Eiterkörperchen bei der eitrigen Entzündung betrachtet. Bei sehr vielen Eiterungen findet außerdem Untergang eines oft beträchtlichen Anteiles von Körpergewebe statt. Bei den Oberflächeneiterungen (Schleimhäute, seröse Häute) können Gewebsverluste fehlen (eitriger Katarrh, eitrige Pleuritis etc.); sie können aber natürlich auch vorhanden sein (Schleimhautgeschwür, ulceröse Pleuritis etc.). Die, im Inneren der Gewebe verlaufenden, Eiterungen sind dagegen immer mit Nekrose verbunden. Die Nekrose kann primär vorhanden sein; sie ist dann durch die zelltötende Eigenschaft des einwirkenden Agens verursacht: so bei aseptischen Eiterungen durch Ätzgifte ($AgNO_3$, KOH etc.) oder durch Acria (Krotonöl, Terpentinöl). Oder sie entwickelt sich erst im Verlaufe der eitrigen Entzündung. Dann ist sie zu einem Teil durch die giftigen Stoffe bedingt, die von den Bakterien produziert werden. Dies sind zum Teil chemisch wohl-charakterisierte Substanzen: Cholin, Neurin, Methylguanidin, Kadaverin, Putrescin, (die „Ptomaine“ SELMIS und BRIEGERS); zum Teil sind es ferment-, albumosen- oder eiweißartige Stoffe, bezw. Stoffe, deren chemische Natur noch durchaus dunkel ist (siehe unter „Toxine“). Auch bei dem nekrobiotischen Untergang oder bei der Abtötung von Zellen durch Ätzgifte oder Acria können sich möglicherweise lösliche Produkte bilden, die weiter auf lebendes Gewebe schädigend einwirken. — Aber auch der Eiter an sich hat gewebslösende Eigenschaften. Bringt man Muskel- oder andere Gewebsstücke in die Körperhöhle eines Tieres, so werden sie abgekapselt und durch den reichlich sich ansammelnden Eiter vollständig aufgelöst. Die verschiedenen Gewebe zeigen der eitrigen Schmelzung gegenüber eine verschiedene Widerstandsfähigkeit. Die Gefäßwände größerer Gefäße, wie vor allem Nervenstämme, werden am schwersten bezw. gar nicht von Eiter arrodiert. Die eitrige Schmelzung besteht in einer Lösung von Bindegewebsfasern und Bindegewebszellen, wie spezifischen Gewebselementen, also von festen Bestandteilen. Diese Lösung erfolgt durch Fermentwirkung. Fermente können sowohl von den Bakterien als von den Eiterkörperchen erzeugt werden. Der Staphylococcus pyogenes verflüssigt die Gelatine durch ein peptisches Ferment, das er abscheidet. Pepsin bezw. Trypsin ist aus den Kulturen zahlreicher Mikroorganismen gewonnen worden. Andererseits vermag auch bakterienfreier Eiter die Lösung von festem organischen Material zu bewirken. Bringt man aseptischen Eiter im Reagenzglas auf koaguliertes Serum oder auf feste Gelatine, so sinkt derselbe allmählich — unter Lösung des Serums bezw. der Gelatine — unter die Oberfläche. LEBER hat durch Versuche am Auge gezeigt, daß die Einschmelzung

des Gewebes bei aseptischer eitriger Entzündung tatsächlich durch die Eiterkörperchen selbst bewirkt wird.

Es fragt sich, ob lebendes Gewebe als solches von den Eiterzellen zerstört werden kann, oder ob der Auflösung stets das Absterben der Gewebselemente vorhergehen muß. Es scheint, daß das letztere immer der Fall ist*). Untersucht man die Bildung eines eitrigen Abszesses, so zeigt sich, daß die eitrige Schmelzung stets an der Grenze zwischen Lebendem und Totem eintritt und dann in das Innere des letzteren fortschreitet. Hier und da bleiben Inseln lebenden Gewebes erhalten, in denen noch blutführende Gefäße erkennbar sind. Hört die Zirkulation in diesem auf, oder wird das Gewebe aus anderen Ursachen abgetötet, so tritt eitriger Zerfall ein, während das lebende Gewebe an der Grenze erhalten bleibt.

Bei den Experimenten von Buchner mit subkutaner Injektion von, mit Glutenkasein durchtränktem, Kieselguhr erfolgte keine eitrige Schmelzung des Gewebes, wiewohl massenhaft Leukocyten ausgewandert waren, weil eben das Glutenkasein keine zellnekrotisierende Wirkung ausübt. Wir haben also hier Eiterung ohne Gewebsuntergang — falls tatsächlich die Leukocytenansammlung auf Glutenkasein als eitrige Entzündung zu bezeichnen ist. Daß Chemotaxis ohne Entzündung beim gefäßhaltigen Tier nicht vorkommt, haben die Versuche von Buchner und mir ergeben (s. bei Chemotaxis). Es ist daher auch die Leukocytenansammlung im Unterhautzellgewebe als „Entzündung" zu bezeichnen; es fragt sich, ob man durch Injektion genügender Mengen Glutenkasein (ohne Kieselguhr) eine genügend große Leukocytenansammlung erhält, die man als „Eiterung" bezeichnen kann. Es wäre dann von Interesse, zu sehen, ob bei dieser Eiterung gar keine Gewebslösung auftritt. — Die Glutenkasein- (Aleuronat-) Entzündung hat demnach nach verschiedenen Seiten hin ein großes methodologisches Interesse.

5. Nekrotisierende Entzündung. Nekrose ist keine Form der Entzündung, sondern entweder der Beginn oder der Ausgang eines entzündlichen Prozesses. Abtötung von Gewebe kann Entzündung in verschiedenem Grade nach sich ziehen. Wenn das gewebstötende Agens scharf umschrieben einwirkt (Schnitt oder Stich, Ferrum candens, Ätzung mit Höllenstein etc.), so erfolgt an dem getroffenen Ort nur Nekrose, in der Umgebung einfache Regeneration; es fehlt — theoretisch — jede Entzündung. In praxi aber ist, wie bereits im „Allgemeinen Teile" betont wurde, der Ablauf nicht so schematisch. In der Umgebung des abgetöteten Gewebes (so z. B. auch bei der Heilung eines scharfen Bistouri-Schnittes) finden immer entzündliche Prozesse statt. Diese sind allerdings bei den oben genannten Schädlichkeiten minimal. Die Entzündung ist nur dann eine erheblichere (abgesehen von dem Hinzukommen von Bakterien), wenn ein breiterer Bezirk von dem schädlichen Agens in der Weise getroffen wird, daß nicht sofortige Abtötung von Gewebszellen und Gerinnung in den Gefäßen zustande kommt, sondern daß die Gefäßwände nur geschädigt werden, und die Zellen in großer Zahl der Nekrobiose verfallen; es findet, wie mehrfach erwähnt wurde, bei allmählichem Absterben von Gewebszellen ein Freiwerden von phlogogenen Substanzen statt. Anämische Infarkte der Niere, hämorrhagische Infarkte der Lunge, Erweichungsherde im Gehirn erzeugen in ihrer Umgebung Ent-

*) Vergl. Marchand, Der Prozeß der Wundheilung, p. 68.

zündung. Es ist hierbei weniger das abgestorbene als das absterbende Gewebe, das entzündungserregend wirkt. Beim Niereninfarkt finden Exsudationsprozesse in der Umgebung nur in den ersten Tagen statt, solange noch chemotaktisch wirkende Stoffe ausgelaugt werden. Wie abgestorbene Zellen wirken auch Exsudatmassen, Fibrin, Thromben entzündungserregend.

Bei der Einwirkung zellnekrotisierender chemischer Substanzen wird es auf die Art und die Intensität der schädigenden Einwirkung ankommen (Protoplasmagift, Ätzgift) — ferner, ob der betreffende Körper gleichzeitig chemotaktische Wirkung besitzt (Eiterung erzeugende Körper) — schließlich, ob die nekrotisierende Wirkung genau auf den Einwirkungsbezirk beschränkt bleibt (indem z. B. das Mittel durch Eiweiß bezw. Gewebssaft ausgefällt und dadurch am Einwirkungsort festgehalten wird), oder ob das schädigende Mittel in die Umgebung diffundiert und Gewebe und Gefäße in breiterem Bezirk in Entzündung versetzt. Die, Eiweiß nicht fällenden, Eiweiß und Hornsubstanzen vielmehr lösenden, niederen Fettsäuren bewirken daher eine intensivere Entzündung in der Umgebung eines durch sie gesetzten Defektes als z. B. die Salpetersäure oder das Argentum nitricum.

Wir haben eben den Fall betrachtet, daß die Nekrose die Ursache einer Entzündung bildet. Umgekehrt ist die Nekrose häufig der Ausgang von Entzündung. Das erstere ist der Fall bei akut einwirkenden Schädlichkeiten, also bei plötzlichen mechanischen, thermischen und chemischen Läsionen. Als Ausgang von Entzündung kommt Nekrose insbesondere durch langsam wirkende Schädlichkeiten zustande, vor allem durch die Einwirkung der, von den Bakterien produzierten, Zellgifte. Solche stellen einmal die sogenannten Ptomaine dar: Mono-, Di-, Trimethylamin, Penta-, Hexamethylendiamin, Cholin, Neurin, Methylguanidin etc. etc. Man hat aber die Giftigkeit dieser Stoffe früher weit überschätzt. Viele derselben wirken nur durch ihre Natur als Basen; als neutrales Salz wirkt das Mono-, Di-, Trimethylamin nicht anders als das Chlorammonium. Auch Cholin und Neurin haben keine besonders starke Wirkung. Einzelne Diamine, wie z. B. das Kadaverin, scheinen allerdings zellnekrotisierend, bezw. eitererzeugend zu wirken. Weit größere Bedeutung haben die, von Brieger und Fränkel zuerst dargestellten, eiweißartigen oder wenigstens eiweißähnlichen, die spezifische Giftwirkung der Bakterien bedingenden, „Toxalbumine“ bezw. „Toxine“. Die verschiedenen Toxine haben ganz verschiedenartige Wirkung. Manche haben gar keine allgemein-zellschädigenden Eigenschaften; andere haben so enorm zerstörende Wirkungen auf Zellen, wie wir sie mit keinem anderen chemischen Körper auch nur in annähernder Stärke hervorrufen können (vergl. den „Allgemeinen Teil“ dieses Kapitels). Eine ganz ähnliche Wirkung wie die Bakterientoxine besitzen die pflanzlichen (Abrin, Ricin) und die tierischen Toxine (Schlangen-, Spinnen- etc. Gift). Charakteristisch für alle diese Toxine ist, daß ihre zellschädigende Wirkung (im Gegensatz zu der der Ätz- und Protoplasmagifte) immer nur ganz allmählich (nach einem scheinbaren Inkubationsstadium) in die Erscheinung tritt.

Wie im vorigen Abschnitt erwähnt, findet im Gewebsinneren keine Eiterung ohne Gewebsuntergang statt. Eine Eiterung im Gewebsinneren mit beträchtlichem Untergang vom Gewebe nennen wir einen Abszeß. Abszesse verursachen in ihrer Nachbarschaft eine entzündliche Wucherung mit Bildung von Granulationsgewebe, der sogenannten Abszeßmembran. Der eitrige Inhalt der Abszeßhöhle kann resorbiert werden; die Wände

der Abszeßhöhle nähern sich und verwachsen miteinander. Durch nachträgliche Zusammenziehung des Granulationsgewebes entsteht narbige Schrumpfung. — Unvollkommene Resorption des Eiters kann zu Eindickung desselben führen; der eingedickte Rest verkalkt; um ihn herum bildet das Granulationsgewebe eine feste, bindegewebige Membran. — Umgekehrt kann sich aber auch die Abszeßhöhle immer weiter vergrößern, indem unter der Einwirkung von Bakterientoxinen das angrenzende Gewebe geschädigt und von den massenhaft neu-gebildeten Eiterkörperchen eingeschmolzen wird. Die Vergrößerung von Abszessen erfolgt häufig den Lymphspalten entlang (namentlich längs großer Gefäße); indem der Eiter zugleich dem Gesetz der Schwere folgt, entsteht ein „Senkungsabszeß“. Derselbe führt schließlich zur Perforation der Hautdecken und zum Durchbruch nach außen.

Wenn das nekrotische Gewebe nicht nach außen entfernt werden kann und andererseits der Lösung durch Eiter bezw. der Resorption widersteht, so sprechen wir von einem Sequester. Solche Sequester stellen (als unresorbierbares Gewebe) namentlich nekrotische Knochenstücke dar. Ein Sequester ruft in seiner Umgebung immer neue, teils eitrige, teils adhäsive Entzündung hervor, bis er schließlich — seltener auf natürlichem, häufiger auf operativem Wege — entfernt wird.

Gewisse Bakterien verursachen spezifische Formen der Nekrose, wie die Tuberkelgeschwulst, das syphilitische Gumma. Hier ist in eigentümlicher Weise toxische Zellnekrose und entzündliche Gewebswucherung verbunden.

Nekrotisierende Entzündung findet sich ferner bei gewissen Infektionen an den lymphatischen Apparaten: Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, so z. B. bei Typhus. In dem nekrotischen Gewebe finden sich nicht selten Fibrinausscheidungen eingelagert.

Nekrotisierende Entzündung an den Schleimhäuten bezeichnet man als diphtherische Entzündung. Bei der eigentlichen Diphtherie findet Koagulationsnekrose der Zellen mit Ausscheidung von Exsudatfibrin und wohl auch fibrinoider Umwandlung des Gewebes statt.

Bakterielle Produkte sowohl wie wohl-charakterisierte Stoffe können an den Organen, durch die sie zur Ausscheidung gebracht werden, nekrotisierende Entzündung hervorrufen. So bewirkt das Quecksilber, und in ähnlicher Weise das Wismut, diphtherische Entzündung des Dickdarmes. Auch bei gewissen Toxinen (Ricin, Schlangengift) beobachten wir Darmgeschwüre. In der Niere werden die, im Körper kreisenden, Stoffe gewissermaßen konzentriert, ehe sie zur Ausscheidung gebracht werden. Deshalb bewirken die gleichen Stoffe, die an der Eingangspforte oft gar keine Reaktion hervorrufen, hier häufig Nekrose der ausscheidenden Epithelien. Dies tun wiederum sowohl chemische Substanzen (Sublimat, Arsenik, Chromsäure, Kantharidin etc.) wie Bakterientoxine (Scharlach-, Diphtheriegift etc.). Der Prozeß stellt sich zunächst als parenchymatöse Degeneration dar; er wird erst im weiteren Verlaufe zur Entzündung, bei der die eigentlichen entzündlichen Erscheinungen an den Gefäßen und Bindegewebszellen sich abspielen. Weil aber auch dann noch die (primäre) Schädigung der spezifischen Parenchymzellen so stark in die Augen springt, bezeichnet man diese Form der Entzündung als parenchymatöse Nephritis (s. den „Allg. Teil“). Die parenchymatöse Nephritis darf allerdings nicht als nekrotisierende Entzündung gelten, weil der Ausgang derselben meist nicht in Untergang der Gewebe, sondern entweder in Regeneration der spezifischen Elemente oder in Wucherung

der bindegewebigen Teile (chronische, indurierende Nephritis) besteht. Bei der parenchymatösen Entzündung bildet die Zellnekrose vielmehr den Eingang als den Ausgang der Entzündung.

## 6. Das Verhalten der Gewebszellen bei der Entzündung.

Eine Frage, die seit jeher die Autoren beschäftigt hat, ist die Frage nach der Beteiligung der Gewebszellen bei der Entzündung. Diese Frage ist bereits im „Allgemeinen Teile" dieses Kapitels eingehend behandelt worden. Es ist dort betont worden, daß man unterscheiden muß zwischen der primären Schädigung der Gewebszellen durch das entzündliche Agens und zwischen den, durch den eigentlichen entzündlichen Prozeß (durch die gesteigerte Durchströmung mit Nährmaterial etc.) herbeigeführten, Veränderungen an den Zellen. Die, durch das entzündliche Agens verursachten, degenerativen Veränderungen der Gewebszellen können sehr mannigfaltige sein je nach der Art und Intensität der einwirkenden Schädlichkeit. In den weitaus meisten Fällen wird diese eine chemische sein (Ätzgift, Protoplasmagift, Acre, Bakterientoxin). In der Art der Einwirkung besteht zwischen wohldefinierten chemischen Substanzen und Bakterientoxinen der Unterschied, daß bei den ersteren die Wirkung meist nur einmal sich geltend macht, während sie bei den letzteren (durch beständige Neuproduktion) sich immer wieder erneut; — ferner, daß bei jenen die Gewebszellveränderungen gleich in voller Höhe eintreten, während sie bei diesen nur ganz allmählich (scheinbar nach einem Latenzstadium) sich ausbilden.

Die, an den Gewebszellen infolge des Entzündungsvorganges sich einstellenden, progressiven Prozesse beschreibt Ribbert folgendermaßen*): „Neben den, der Entzündung eigentümlichen, Prozessen am Gefäßapparat (Erweiterung der Gefäße, Verlangsamung des Blutstromes, Randstellung und Diapedese der Leukocyten) gehen Veränderungen am eigentlichen Bindegewebe einher. Doch kann man dieselben am lebenden Objekte (entzündeten Mesenterium z. B.) nicht mehr studieren, weil durch die Exsudation und Emigration die Gewebe zu trübe und undurchsichtig geworden sind. Man ist daher auf die Untersuchung fixierter, gehärteter Präparate angewiesen. Dies ist ein ungünstiger Umstand, der die Schuld daran trägt, daß man über manche Dinge noch nicht zu genügender Klarheit gekommen ist. — Die Bindegewebszellen zeigen schon nach 12 bis 24 Stunden charakteristische Umwandlungen, ähnlich denen bei der Regeneration. Ihr sonst so wenig entwickeltes Protoplasma wird reichlicher, der Kern größer und bei Färbung weniger dunkel als vorher. So entstehen relativ umfangreiche, mit rundem oder ovalem Kern versehene, Zellen. In ihnen treten dann nach dem ersten Tage an Zahl allmählich zunehmende Mitosen auf, an deren Ablauf die Teilung des Protoplasmas sich anschließt. Die, auf diese Weise vermehrten, Zellen bleiben aber nicht alle an Ort und Stelle, sondern sie lösen sich zum Teil ab und liegen dann als freie Elemente in den erweiterten Saftspalten, gemeinsam mit den Leukocyten, von denen sie sich vor allem durch Größe und Kernbeschaffenheit gut unterscheiden. Ihre Form ist verschieden. Sie sind, wenigstens im gehärteten Präparat, bald mehr rundlich, bald oval, bald mehr langgestreckt. In frischem Zustande mögen sie noch vielgestaltiger sein. Neben den

*) Allgemeine Pathologie, p. 371 ff.

Schwellungen und Vermehrungen der eigentlichen Bindegewebszellen trifft man analoge Vorgänge auch an den Endothelien der Blutgefäße und der Lymphbahnen. Sie schwellen zu größeren, protoplasmareichen, oft kubischen Elementen an und teilen sich ebenfalls."

Die Veränderungen an den Epithelien der Pleura (die ja mit den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße durchaus in Parallele zu setzen sind) habe ich folgendermaßen beschrieben[15, 16]): Die normalen Pleuraepithelien des Kaninchens sind flach, platten- oder schollenförmig; sie zeigen in ihrem Zelleib nur vereinzelte, wenig lichtbrechende Eiweißgranula, dagegen eine Anzahl stark lichtbrechender, größerer Fettkügelchen. Die Kerne sind groß (nehmen aber immerhin nur einen beschränkten Teil der großen flachen Zelle ein), rund oder oval, bläschenförmig, zeigen eine deutliche Kernmembran, sowie meist zwei große, scharf hervortretende Nukleolen. Bei der, durch Injektion von Jod oder von Aleuronat hervorgerufenen, Entzündung der Pleura zeigen sich nun im Exsudat, neben massenhaften Leukocyten, zahlreiche abgestoßene Pleuraepithelien. Außer der Abstoßung findet eine außerordentlich starke Neubildung von Pleuraepithelien statt. Die neugebildeten Zellen zeigen eine etwas geringere Größe als die normalen Pleuraepithelien. Der Kern nimmt einen größeren Raumanteil im Verhältnis zur ganzen Zelle ein. Das Protoplasma zeigt dichtere Granulierung; die Granula bestehen aus Eiweiß; die Fetttröpfchen fehlen. In zahlreichen Zellen finden sich Kernteilungsfiguren. — Die geschilderten Zellen weisen aber noch einen anderen Unterschied den normalen Pleuraepithelien gegenüber auf. Als ich Pleuraepithelzellen von einer Aleuronatentzündung auf dem erwärmten Objektträger (s. Kap. III, Methodol. Teil) beobachtete, konstatierte ich, daß dieselben fortwährend ihr Aussehen wechselten. Die äußeren Konturen änderten sich beständig: aus einem spitzen Zipfel wurde eine runde Haube, aus dieser mehrere warzenartige Fortsätze etc. Auch die Granula waren, wie man direkt unter dem Mikroskop verfolgen konnte, in fortwährender Bewegung begriffen. Sie wechselten beständig ihren Platz, häuften sich bald an dieser, bald an jener Stelle an, verließen dieselbe wieder, wobei helle (vakuolenähnliche) Räume entstanden, und traten an einem ganz anderen Orte des Zellinneren wieder zusammen. Diese Beobachtungen ergeben, daß die entzündlich gereizten Pleuraepithelien, die infolge des entzündlichen Prozesses gewissermaßen zu neuem Leben erwacht sind, amöboider Bewegung fähig sind. Die Bewegungsfähigkeit der Pleuraepithelien ist allerdings eine andere als die der Leukocyten. Einmal ist die der letzteren doch eine bedeutend intensivere, und zweitens gelingt es nicht, an den Pleuraepithelien eine direkte Lokomotion, ein wirkliches Fortkriechen, wie es die Wanderzellen zeigen, nachzuweisen. Nun gibt die Beobachtung extra corpus keinen zuverlässigen Anhalt für das Verhalten im Organismus selbst. Es ist immerhin möglich, sogar wahrscheinlich, daß die Losstoßung zahlreicher Pleuraepithelien unter dem Einfluß gewisser Entzündungsreize nicht rein mechanisch, sondern durch aktive Tätigkeit der entzündlich gereizten Zellen erfolgt. Jedenfalls zeigen die beobachteten Tatsachen, daß die Epithelzellen der serösen Membranen, wie die Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, wie die fixen Bindegewebszellen, im Verlaufe der Entzündung wichtige biologische wie morphologische Veränderungen, und zwar im Sinne einer gesteigerten Lebenstätigkeit erfahren.

Es ist früher viel darüber gestritten worden, ob die, in dem entzündlichen Exsudat sich findenden, zelligen Gebilde allein von den weißen Blutkörperchen oder auch von den Gewebszellen sich ableiten. VIRCHOW hatte gelehrt, daß die Exsudatzellen aus den Zellen des entzündeten Gewebes, durch Wucherung infolge des Entzündungsreizes, hervorgingen (diese Wucherung sei primär bedingt, nicht etwa eine Folge der Hyperämie und Transsudation; die gesteigerte Lebenstätigkeit sollte vielmehr ihrerseits einen stärkeren Zustrom veranlassen). Als dann COHNHEIM 1867 seine berühmte Entdeckung der entzündlichen Diapedese machte, neigte man zu der Ansicht, daß sämtliche, im Exsudat sich findenden, Zellen von ausgewanderten Leukocyten abstammten. Die Frage ist jetzt dahin entschieden, daß in dem ersten akuten Stadium der Entzündung die, im Exsudat sich findenden, Zellen ausgewanderte weiße Blutkörperchen (und zwar vor allem polynukleäre neutrophile Leukocyten) darstellen, daß aber später, etwa vom dritten Tage an bei der akuten Entzündung, sowie namentlich auch bei der chronischen Entzündung, sich dem Exsudat Zellen beimischen, die von den Gewebszellen abstammen.

Es ist dann weiter eifrig diskutiert worden, ob die ausgewanderten weißen Blutkörperchen in „Fibroblasten", „epitheloide Zellen" (wie man die Abkömmlinge der Gewebszellen bezeichnet) übergehen können. Gewisse Experimente, wie sie namentlich ZIEGLER nach einer geistvollen Methode angestellt hat, schienen dafür zu sprechen. Es wurden Glaskästchen (aus, am Rande aneinandergekitteten, Deckgläschen) mit engem Zwischenraum, sowie poröse Gebilde (Hollundermark, Schwammstücke) in die Bauchhöhle von Tieren gebracht. In denselben fanden sich nach einigen Tagen nicht nur mehrkernige Leukocyten sondern auch einkernige epitheloide Zellen. Man nahm nun an, daß diese Zellen aus den eingewanderten Leukocyten sich entwickelt hätten, weil man die Fähigkeit der, von den Gewebszellen sich ableitenden, Zellen, amöboide Bewegungen auszuführen, noch nicht kannte. ZIEGLER hat aber später selbst betont, daß die Leukocyten nicht imstande seien, sich in Gewebszellen umzuwandeln, daß die weißen Blutkörperchen vielmehr entweder in loco zugrunde gingen oder in die Blut- und Lymphgefäße zurückwanderten.

Die Leukocyten spielen nur in den ersten Stadien der Entzündung eine Rolle. Sie wandern, wie mehrfach erwähnt, nur in den ersten Tagen in den Entzündungsherd, bezw. in eingebrachte Fremdkörper ein. Dann treten, wenn die Entzündung länger dauert, namentlich wenn sie mit Substanzverlust verbunden ist, reichliche Gewebszellen an ihre Stelle. Die, von den Bindegewebszellen, den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, den Epithelien der serösen Spalten sich ableitenden, Zellen nennt man wegen ihrer epithelähnlichen, oben näher geschilderten, Gestalt epitheloide Zellen, oder man bezeichnet sie auch als Fibroblasten, weil sie im weiteren Verlauf der Entzündung (im regenerativen Abschnitt gewissermaßen) Bindegewebe produzieren. Die Fibroblasten legen sich dabei zu einem eigenartigen Gewebe, dem sogenannten Granulationsgewebe, zusammen, in das bald, von den bestehenden Blutgefäßen aus sich neubildende, Gefäße eindringen.

Eine besondere Rolle spielen unter den, bei der Entzündung beobachteten, Zellen die sogenannten Plasmazellen und die Riesenzellen. Bestimmte, im entzündeten Gewebe vorhandene Zellen haben eine große Neigung, sich mit Methylenblau intensiv zu färben. Es sind größere, meist rundliche, oft haufenweise liegende, einkernige Zellen. UNNA hat sie mit dem Namen Plasmazellen belegt; er leitet sie von

fixen Bindegewebszellen ab. Die Plasmazellen sind zum Teil wohl identisch mit den, von RANVIER beschriebenen, Klasmatocyten, die nach diesem Autor bei der Entzündung eine große Rolle spielen. Sie finden sich reichlich im entzündeten Netz vom Frosch wie vom Meerschweinchen. Sie stellen nach RANVIER große, oft sehr lang sich streckende (bis 100 $\mu$ lange), Zellen mit reichlichen, in Häufchen angeordneten, Granulis dar. Sie sollen aus den Leukocyten des Blutes hervorgehen (RANVIER will in einer Glaskapillare mit Peritonealflüssigkeit vom Frosch diesen Übergang unter dem Mikroskop beobachtet haben), und sich wieder in Leukocyten zurückbilden können[7]). Mit dem Ursprung und der Bedeutung der RANVIERschen Klasmatocyten hat sich neuerdings namentlich MARCHAND beschäftigt. MARCHAND schildert die Verhältnisse folgendermaßen*): „Bei Entzündungen in den serösen Höhlen treten frühzeitig Zellen auf, welche großen einkernigen Leukocyten sehr ähnlich sind, und zum Teil als solche, zum Teil als Abkömmlinge von Endothelzellen aufgefaßt worden sind. Eine eingehende Untersuchung hat ergeben, daß diese Elemente größtenteils von den Adventitialzellen der kleinen Gefäße (z. B. des Netzes) herrühren, welche schon wenige Stunden nach Einführung von Entzündungserregern sich zu vergrößern beginnen, sich von ihrem ursprünglichen Standort entfernen und zu wandernden Zellen werden. Sehr bald tritt eine lebhafte Vermehrung dieser Zellen durch Mitose ein, wobei zum Teil kleinere Formen entstehen, die kleinen einkernigen Leukocyten gleichen. Diese Elemente treten in großer Zahl an die Oberfläche und bilden hier dichte Anhäufungen. Die Zellen zeichnen sich durch sehr lebhafte Bewegungen aus, wenn man sie in der Wärme beobachtet; sie bilden lange Ausläufer wie die Leukocyten, und sind in hohem Grade phagocytisch gegenüber kleinen Fremdkörpern und Leukocyten, die man oft in ihrem Protoplasma eingeschlossen findet. Da die jüngsten Abkömmlinge dieser Zellen, welche sich von kleinen, sogenannten Lymphocyten nicht unterscheiden, nicht selten in unmittelbarer Nähe kleiner Gefäße, selbst in der Gefäßwand angetroffen werden, entsteht leicht die Vermutung, daß sie ausgewandert sind, um so mehr, als auch im Lumen der Gefäße in der Nachbarschaft Zellen sich finden, die jenen vollständig gleichen. Die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß diese Zellen von der Umgebung in die Gefäße hinein gelangen, und demnach tatsächlich zu Leukocyten werden". — MARCHAND bezeichnet diese Zellen, die Klasmatocyten RANVIERS, als leukocytoide Zellen.

Riesenzellen finden sich durchaus nicht bei jeder Entzündung; sie sind im Gegenteil bei der einfachen akuten Entzündung recht selten. Sie bilden sich namentlich dann, wenn kleine unlösliche Bestandteile in den Organismus eingeführt werden. ARNOLD sah um, in das Gefäßsystem injizierte, Stärkekörner massenhaft Riesenzellen sich bilden. Riesenzellen entstehen im Bindegewebe um durchgeführte Seidenfäden, eingebrachte Haare etc. RIBBERT beschreibt die Ansammlung von Riesenzellen um, in die vordere Augenkammer eingespritzten, dort fest werdenden, Agar. Auch nekrotische Gewebsteile, die ja ebenfalls entzündungserregend wirken, geben Anlaß zu Riesenzellenbildung. — Damit Riesenzellen sich bilden, müssen die einwirkenden Fremdkörper eine gewisse Größe besitzen. Um Ruß- oder Staubpartikelchen in Lunge und Lymphdrüsen bilden sich keine Riesenzellen. Die, um Fremdkörper sich bildenden, Riesenzellen können wir als Fremdkörperriesenzellen be-

*) Vergl. MARCHAND, Der Prozeß der Wundheilung, p. 65.

zeichnen *). Ihre äußere Gestalt wird natürlich durch das Verhalten zu dem Fremdkörper bestimmt. Die Zellen sind mehr oder weniger abgeflacht oder ausgebuchtet oder mit mannigfachen Fortsätzen versehen. Solange sie rundlich sind, verteilen sich die Kerne ziemlich gleichmäßig im Protoplasma. Wenn sie dem Fremdkörper anliegen, bleibt der ihm benachbarte Zelleib im allgemeinen frei von Kernen, die dann deshalb eine mehr peripherische Lagerung einnehmen. — Die Riesenzellen in entzündeten Geweben stammen von fixen Gewebszellen, nicht von Wanderzellen ab. In erster Linie kommen als Stammzellen die Bindegewebszellen in Betracht, nächstdem die Endothelien der Lymph- und Blutgefäße. Die vielkernigen Gebilde gehen aus den einkernigen Zellen auf doppelte Weise hervor: durch Vergrößerung einer einzelnen oder durch Vereinigung mehrerer Zellen. Die Vermehrung der Kerne im Inneren der Riesenzelle erfolgt durch direkte Kernteilung. Die Riesenzellen zeigen oft sehr ausgesprochene phagocytäre Tätigkeit. Sie können abgestorbene organische Substanzen auflösen und in sich aufnehmen und so zur Resorption bringen. Sie speichern aber auch feste Partikel von fremder Substanz in sich auf und bringen sie in ihrem Inneren allmählich zur Auflösung (vergl. die Versuche von Ribbert über Aufnahme von kleinen injizierten Lungenstückchen durch Riesenzellen, S. 298 f). Die vitale Energie der Riesenzellen ist immerhin im allgemeinen nicht groß; sie ist nicht etwa entsprechend der vermehrten Protoplasmamasse und der Kernzahl gesteigert. Die abnorme Größe der Riesenzellen ist für ihre Ernährung und für die sonstige Zelltätigkeit ungünstig. Die Riesenzellen haben immer nur eine beschränkte Lebensdauer. Sie werden nie zu dauernden Bestandteilen des Gewebes, gehen vielmehr nach einiger Zeit, nach Wochen oder Monaten, zugrunde. — Weit weniger Lebensenergie noch als die Fremdkörperriesenzellen besitzen die Riesenzellen, die sich bei gewissen besonderen Entzündungsformen bilden, z. B. die Riesenzellen in den Tuberkeln, die durch die Kochschen Tuberkelbacillen veranlaßt werden. Hier finden wir in der Mitte der Riesenzelle eine Anzahl Bacillen eingeschlossen. Dieselben bewirken durch die, von ihnen gebildeten, Stoffe eine partielle Nekrose der Zelle. Dieselbe betrifft weniger die Kerne als das Protoplasma. Die Kerne beginnen zu wuchern. Diese Wucherung läßt sich vielleicht daraus ableiten, daß das geschädigte Protoplasma der Vergrößerung und Teilung der Kerne keine Hemmung entgegensetzt. Die zentrale Nekrose hindert wohl auch das periphere Protoplasma an der Beteiligung an der Teilung (Weigert).

Betreffs der Beteiliguug der Leukocyten und der Gewebszellen an der Entzündung haben wir zwei Stadien zu unterscheiden. In der ersten Hälfte der Entzündung beherrschen die auswandernden Leukocyten das Bild, in der zweiten Hälfte (bezw. bei der chronischen Entzündung) treten die Gewebszellen bezw. ihre Abkömmlinge in den Vordergrund. Die Leukocyten dienen vor allem der Abwehr, die Gewebszellen der Regeneration. Die Abwehr wendet sich in der weitaus größten Zahl der in praxi vorkommenden Entzündungen gegen eindringende Mikroorganismen. Sie geschieht in erster Linie durch Phagocytose. Daß diese tatsächlich erfolgreich sein kann, d. h. daß lebenskräftige Bakterien im Inneren der Leukocyten degenerieren und zerfallen können, hat Metchnikoff direkt unter dem Mikroskop nachgewiesen. — Ribbert brachte Pilzsporen in die vordere Augenkammer von Kaninchen.

*) Vergl. Ribbert, Allgemeine Pathologie, p. 358 ff.

Dieselben legten sich teils der Linse, teils der Iris an. Nur an letzterer erfolgte Leukocytenauswanderung; die Pilzsporen wurden hier von den Leukocyten aufgenommen. Die freien Sporen auf der Linse keimten aus; die, in den Leukocyten eingeschlossenen, Sporen dagegen keimten nicht oder nur unvollkommen aus: ein schöner Beweis für die Schutzwirkung durch Phagocytose.

Die Leukocyten haben aber nicht nur durch die Eigenschaft der Phagocytose eine große Bedeutung für den Organismus. Sie vermögen durch ihre massenhafte Anwesenheit allein dem Körper einen wirksamen Schutz zu verleihen. Wenn Staphylokokken im subkutanen Bindegewebe wuchern, so sammeln sich um sie herum zahllose Leukocyten und bilden einen breiten, derben Wall. Dadurch verhüten sie, daß die Bakterien sich immer weiter in der Fläche und Tiefe ausbreiten, sowie daß sie in die Blutbahn übertreten und eine, für den Organismus verderbliche, allgemeine Infektion verursachen. Auch für die Bakterientoxine ist die pyogene Membran schwer durchgängig. Dadurch wird eine Intoxikation des Organismus verhütet. Die ganz allmähliche Aufnahme von Toxinen kann umgekehrt zu Immunisierung des Organismus, zu Bildung von Antitoxinen führen, die dann zur Vernichtung der infizierenden Keime, zur Heilung, beitragen können.

Auch die Gewebszellen können, wie mehrfach betont, als Phagocyten dienen. Sie machen aber diese phagocytäre Tätigkeit weniger den infizierenden Bakterien als den abgestorbenen Gewebsteilen, festgewordenem Exsudat etc. gegenüber geltend, das sie entweder lösen und resorbieren, oder in ganzen Partikeln in sich aufnehmen. Mit Vorliebe nehmen diese Makrophagocyten einzelne nekrobiotische Zellen (Leukocyten, Lymphocyten etc.) auf, die dabei den Fibroblasten als Nahrung dienen. — Die lebhaft wuchernden Gewebszellen dienen vor allem zum Ersatz für das, durch die primäre Noxe oder die eitrige Schmelzung abgetötete, Gewebe. Das, durch das Zusammenlegen der Fibroblasten und die Entwickelung von Blutgefäßen sich bildende, Granulationsgewebe vermag allerdings die spezifischen Zellelemente parenchymatöser Organe (Leber, Niere, Muskel, Zentralnervensystem) nicht zu ersetzen; es füllt nur die, durch den Untergang jener entstandenen, Lücken aus. Auch diese Ausfüllung ist nur im Anfang eine vollständige, eventuell sogar übermäßige (luxuriierendes Granulationsgewebe); später findet eine Zusammenziehung des neugebildeten Bindegewebes, sogenannte narbige Schrumpfung, statt.

Die Entzündung ist eine Abwehrfunktion. Abwehr gegen eindringende Schädlichkeiten findet im Organismus beständig statt: in der Lunge gegen Staub, Ruß, Bakterien, im Darmkanal gegen Bakterien, gegen gelöste und ungelöste chemische Körper etc. Abwehr ist aber noch nicht Entzündung. Entzündung entsteht erst, wenn sich Veränderungen an den Gefäßen, chemotaktische Anlockung der Leukocyten und Reizvorgänge an den Gewebszellen zu einem eigentümlichen (nur an gefäßhaltigem Gewebe möglichen) Erscheinungskomplex vereinigen.

# Literatur.


1) COHNHEIM, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, II. Auflage. Berlin 1882.
2) v. RECKLINGHAUSEN, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Stuttgart 1883.
3) ZIEGLER, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, 10. Auflage. Jena 1901.
4) RIBBERT, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1901.
5) COURMONT, De l'inflammation. In BOUCHARDS „Traité de Pathologie générale", T. 3. Paris 1900.
6) LETULLE, Anatomie pathologique générale des lésions inflammatoires. In BOUCHARDS „Traité de Pathologie générale", T. 3. Paris 1900.
7) CORNIL, Des Inflammations. In CORNIL-RANVIERS „Manuel d' Histologie pathologique", T. 1, III. Auflage. Paris 1901.
8) METCHNIKOFF, Leçons sur la Pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
9) SAMUEL, Entzündung. In LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie", I. Jahrg., Bd. 2, S. 64.
10) PALTAUF, Entzündliche Neubildung. In LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnisse", I. Jahrg., Bd. 2, S. 264 und II. Jahrg. S. 431.
11) LUBARSCH, Entzündung. In LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnisse", III. Jahrg., Bd. 1, S. 611.
12) BORST, Chronische Entzündung und pathologische Organisation. In LUBARSCH-OSTERTAGS „Ergebnisse", IV. Jahrg., S. 461.
13) MARCHAND, Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart 1901.
14) HEINZ, Über Jod und Jodverbindungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
15) HEINZ, Über die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei adhäsiver Entzündung seröser Häute. VIRCHOWS Archiv, Bd. 160.
16) HEINZ, Weitere Studien über die Entzündung seröser Häute. VIRCHOWS Archiv, Bd. 167.
17) MAXIMOW, Thermoelektrische Messungen von Entzündungsherden. Wiener medizin. Jahrbücher, 1886.
18) LANDERER, Zur Lehre von der Entzündung. VOLKMANNS Sammlung klinischer Vorträge, No. 259.
19) LANDERER, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluß auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung Leipzig 1884.
20) SAMUEL, Entzündungsherd und Entzündungshof. VIRCHOWS Archiv, Bd. 121.
21) SAMUEL, Über anämische, hyperämische und neurotische Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 121.
22) THOMA, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. Stuttgart 1894.
23) VIRCHOW, Die Rolle der Gefäße und des Parenchyms bei der Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 149.
24) KOLOSOFF, Über die Struktur des Pleuroperitoneal- und Gefäßepithels (Endothels) Archiv f. mikroskop. Anat., Bd. 42.
25) ARNOLD, Über Diapedesis. VIRCHOWS Archiv, Bd. 58.
26) ARNOLD, Über das Verhalten der Wandungen der Blutgefäße bei der Emigration weißer Blutkörper. VIRCHOWS Archiv, Bd. 62.
27) ARNOLD, Über die Kittsubstanz der Endothelien. VIRCHOWS Archiv, Bd. 66.
28) ARNOLD, Zur Kenntnis der Saftbahnen des Bindegewebes. VIRCHOWS Archiv, Bd. 68.
29) ENGELMANN, Über das Verhalten des Blutgefäßendothels bei der Auswanderung der weißen Blutkörper. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 13.
30) LÖWIT, Über die Beziehung des Blutgefäßendothels zur Emigration und Diapedese. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 16.
31) LÖWIT, Über die Entstehung des Lungenödems. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 14.
32) LASSAR, Über Ödem und Lymphstrom bei der Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 69.
33) SCHKLAREWSKI, Zur Extravasation der weißen Blutkörperchen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 1.
34) THOMA, Entzündliche Störungen des Kapillarkreislaufes bei Warmblütern. VIRCHOWS Archiv, Bd. 74.
35) THOMA, Die Überwanderung farbloser Blutkörper aus dem Blut in das Lymphgefäßsystem. Habilitationsschrift. Heidelberg 1873.

36) LAVDOWSKI, Die Auswanderung farbloser Blutelemente. VIRCHOWS Archiv, Bd. 96.
37) LAVDOWSKI, Die Auswanderung der Leukocyten und die Frage nach dem Schicksal derselben. VIRCHOWS Archiv, Bd. 97.
38) RIBBERT, Beiträge zur Entzündung. Über die mehrkernigen Leukocyten und über die Lymphocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 150.
39) BINZ, Der Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 59.
40) BINZ, Der Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. 2. Abhandlung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 73.
41) BINZ, Über das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform. VIRCHOWS Archiv, Bd. 89.
42) BINZ, Zur Salicylsäure- und Chininwirkung. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 7.
43) BINZ, Über einige Wirkungen ätherischer Öle. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 8.
44) APPERT, Der Einfluß des Chinin auf die Auswanderung der weißen Blutkörperchen bei der Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 71.
45) PEKELHARING, Über die Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 104.
46) DISSELHORST, Studien über die Emigration farbloser Zellen aus dem Blute. VIRCHOWS Archiv, Bd 113.
47) DEKHUYZEN, Über Emigration von Leukocyten. Anatom. Anzeiger, 1891.
48) SCHUMACHER, Pharmakologische Studien über die Auswanderung der farblosen Blutkörperchen. Arbeiten a. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat, Bd. 10.
49) STAHL, Zur Biologie der Myxomyceten. Botan. Zeitung, 1884.
50) DE BARY, Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilze. Leipzig 1884.
51) PFEFFER, Lokomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize. Unters. a. d. Botan. Inst. zu Tübingen, 1884.
52) PFEFFER, Über chemotaktische Bewegungen von Bakterien, Flagellaten und Volvocineen. Unters. a. d. Botan. Inst. zu Tübingen, 1887.
53) STANGE, Über chemotaktische Reizbewegungen. Botan. Zeitung, 1890.
54) PEKELHARING, Über Zerstörung von Milzbrandvirus im Unterhautbindegewebe des Kaninchens. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 8.
55) LEBER, Über die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschr. d. Medizin, 1888, No. 12.
56) LEBER, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891.
57) MASSART et BORDET, Recherches sur l'irritabilité des leucocytes. Journal de la société royale des scienc. méd. et nat. de Bruxelles, 1890.
58) MASSART et BORDET, Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Annales de l'Institut Pasteur, T. 5, 1891.
59) MASSART, Le chimiotaxisme des leucocytes et l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur, T. 6, 1892.
60) GABRITSCHEWSKY, Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. Annales de l'Institut Pasteur, T. 4, 1890.
61) BUCHNER, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Woch. 1890, No. 47.
62) BUCHNER, Pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berl. klin. Woch. 1890, No. 30.
63) BUCHNER, Die Entwickelung der Bakterienforschung seit NÄGELIS Eingreifen in dieselbe. Münch. med. Woch. 1891, No. 25.
64) SICHERER, Chemotaxis der Warmblüterleukocyten außerhalb des Organismus. Münch. med. Woch. 1896, No. 41.
65) VEJNAR, Experimentelle Untersuchungen über leukocytäre Chemotaxis. Allg. med. Zentralztg. 1896, No. 17 ff.
66) BORISSOW, Über die chemotaktischen Wirkungen verschiedener Substanzen auf amöboide Zellen und ihren Einfluß auf die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 16.
67) BLOCH, Über Chemotaxis. Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 7, No. 19.
68) WORONIN, Chemotaxis und taktile Empfindlichkeit der Leukocyten. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 16, No. 24.
69) RÖMER, Über den formativen Reiz der Proteine Buchners auf die Leukocyten. Berliner klin. Woch. 1891, No. 36.
70) RÖMER, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Ein Beitrag zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 128.
71) COENEN, Die Aleuronatpleuritis des Kaninchens. VIRCHOWS Archiv, Bd. 163.
72) METCHNIKOFF, Über die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 97.

73) METCHNIKOFF, Über die pathologische Bedeutung der intracellularen Verdauung. Fortschr. d. Med. 1883, S. 515.
74) METCHNIKOFF, Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Entzündung. Festschrift f. VIRCHOW. Berlin 1891, Bd. 2.
75) METCHNIKOFF, La résorption des cellules. Annales de l'Institut Pasteur. T. 11, 1899.
76) METCHNIKOFF, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.
77) FODOR, Die Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten. Deutsche med. Woch. 1887, No. 34.
78) WISSOKOWICZ, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschrift für Hygiene, Bd. I.
79) WISSOKOWICZ, Zur Lehre vom Milzbrand. Fortschritte der Medizin, 1892, No. 11, 12.
80) RUFFER, Recherches sur la destruction des microbes par les cellules amiboides dans l'inflammation. Annales de l'Institut Pasteur, T. 5, 1891.
81) WERIGO, Les globules blancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Institut Pasteur, T. 6, 1892.
82) BORDET, Phagocytose. Annales de l'Institut Pasteur, T. 10, 1896.
83) NEUMANN, Die Pikrokarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 18.
84) NEUMANN, Zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei der Entzündung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 144.
85) NEUMANN, Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation. VIRCHOWS Archiv, Bd. 146.
86) MARCHAND, Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 145.
87) ORTH, Über die Fibrinbildung an serösen und an Schleimhäuten. Verhandl. d. Ges. d. Wiss. Göttingen, 1896.
88) APPEL, Die Herkunft des Fibrins auf serösen Häuten. In.-Diss. Göttingen, 1895.
89) ZIEGLER, Über fibrinöse Entzündung der serösen Häute. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 21.
90) HAUSER, Über die Entstehung des fibrinösen Infiltrates bei der krupösen Pneumonie. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 15.
91) HAUSER, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 50.
92) SCHLEIFFARTH, Über die Entzündung der serösen Organbedeckungen und der Gehirnhäute. VIRCHOWS Archiv, Bd. 129.
93) ROLOFF, Die Rolle des Pleuro-Peritonealepithels bei der Entstehung von Bindegewebsadhäsionen. Arbeiten aus dem pathol. Institute zu Tübingen, Bd. 2, 1892.
94) v. DENIBOWSKI, Über die Ursachen von peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen. Arch. f. klin. Chir., Bd. 37.
95) GRASER, Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Verwachsung peritonealer Blätter. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 27.
96) GRASER, Die erste Verklebung der serösen Häute. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 50.
97) CORNIL, Inflammation des membranes séreuses. Archiv. de méd. expér., T. 9.
98) CORNIL, Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations. Archiv. de Méd. expér., T. 9.
99) BORST, Fibrinöse Exsudation und fibrinoide Degeneration. Verhandl. d. physikal.-medizin. Ges. Würzburg, 1897.
100) BORST, Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung. Ebenda.
101) ABRAMOW, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der serösen Häute bei den experimentellen akuten fibrinösen Entzündungen. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 23.
102) GEORGIEWSKY, Über die fibrinöse Entzündung der serösen Häute, hervorgerufen durch Jodpräparate. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 25.
103) SALTYKOW, Beitrag zur Histologie der Entzündungen der serösen Häute. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 29.
104) HERXHEIMER, Über fibrinöse Entzündungen des Darmes und der serösen Häute, VIRCHOWS Archiv, Bd. 162.
105) GRAWITZ und DE BARY, Über die Ursachen der subkutanen Entzündung und Eiterung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 100.
106) GRAWITZ, Über die Bedeutung des Kadaverins für die Entstehung der Eiterung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 110.
107) GRAWITZ, Zur Theorie der Eiterung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 116.
108) GRAWITZ, Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. Deutsche med. Woch. 1889, No. 35.

109) KAUFMANN, Einfluß des Digitoxins auf die Entstehung eitriger Phlegmonen. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 25.
110) DE CHRISTMAS, Recherches expérimentales sur la suppuration. Annales de l'Institut Pasteur, T. 2, 1888.
111) BREWING, Experimentelle Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen der Eiterung. In.-Diss. Berlin, 1886.
112) SCHEURLEN, Die Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Arch. f. klin. Chir., Bd. 32.
113) SCHEURLEN, Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung, ihr Verhältnis zu den Ptomainen und der Blutgerinnung. Arch. f. klin. Chir., Bd. 36.
114) ROSENBACH und KREIBOHM, Kann Eiterung ohne Mitbeteiligung von Mikroorganismen durch tote Stoffe entstehen? Arch. f. klin. Chir., Bd. 37.
115) NATHAN, Zur Ätiologie der Eiterung. Arch. f. klin. Chir., Bd. 37.
116) STEINHAUS, Die Ätiologie der akuten Eiterung. Leipzig 1889.
117) STEINHAUS, Zur Ätiologie der Eiterung. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 5.
118) KRYNSKI, Über die Ursachen der akut-eitrigen Entzündungen. Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 1, No. 23.
119) KRONACHER, Die Ätiologie und das Wesen der akuten eitrigen Entzündung. Jena 1891.
120) KLEMENSIEWICZ, Über Entzündung und Eiterung. Jena 1893.
121) LEMIÈRE, De la suppuration. Paris 1891.
122) JANOWSKI, Die Ursachen der Eiterung vom heutigen Standpunkt der Wissenschaft aus. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 15.
123) JANOWSKI, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprunges. Arch. f. exper. Pharmakol., Bd. 36.
124) PEIPER, Beruht die eitrige Schmelzung der Gewebe auf Verhinderung der Fibringerinnung? VIRCHOWS Archiv, Bd. 118.
125) NÖTZEL, Zur Kenntnis der Histolyse. VIRCHOWS Archiv, Bd. 151.
126) CATTANI, Über die Reaktion der Gewebe auf spezifische Reize. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 7.
127) NIKIFOROFF, Untersuchungen über den Bau und die Entwickelungsgeschichte des Granulationsgewebes. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 18.
128) GRAWITZ, Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung im Fett und Bindegewebe. VIRCHOWS Archiv, Bd. 118.
129) GRAWITZ, Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 127.
130) GRAWITZ, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Verhandl. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1890.
131) GRAWITZ, Über die Struktur des Bindegewebes bei progressiven und regressiven Ernährungsstörungen. Berl. klin. Woch. 1892, No. 6.
132) GRAWITZ, Über die Wandlungen der Entzündungslehre. Deutsche med. Woch. 1898, No. 46.
133) EBERTH, Kern- und Zellteilung während der Entzündung und Regeneration. Festschrift für VIRCHOW, Berlin 1891, Bd. 2.
134) LEVIN, Zur Histologie der akuten bakteriellen Entzündung. Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, Bd. 1, 1891.
135) BÜTTNER, Untersuchungen über das Verhalten der Peritonealepithelien bei Entzündung. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 25.
136) HINSBERG, Über die Beteiligung des Peritonealepithels bei der Einheilung von Fremdkörpern. VIRCHOWS Archiv, Bd. 152.
137) v. OPPEL, Regeneration der Deckzellen am Epikard und Endokard. VIRCHOWS Archiv, Bd. 165.
138) HAMMERL, Über die beim Kaltblüter in Fremdkörper einwandernden Zellformen und deren weitere Schicksale. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 19.
139) v. BÜNGNER, Über die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 19.
140) SALZER, Über Einheilung von Fremdkörpern. Wien 1890.
141) ANSCHÜTZ, Über den primären Wundverschluß. Beitr. zur klin. Chir., Bd. 25.
142) BALLAME, The genesis of scar tissue. Verhandl. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1891.
143) BUSSE, Heilung aseptischer Schnittwunden durch die Haut. VIRCHOWS Archiv, Bd. 134.
144) COËN, Über pathologisch-anatomische Veränderungen der Haut nach der Einwirkung von Jodtinktur. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 2.

145) Bardenheuer, Über die histologischen Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Zieglers Beiträge, Bd. 10.
146) Ziegler, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Verhandl. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1891.
147) Ziegler, Über die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildung. Festschrift für Virchow, Berlin 1891, Bd. 2.
148) Ziegler, Historisches und Kritisches über die Lehre von der Entzündung. Zieglers Beiträge, Bd. 12.
149) Ziegler, Experimentelle Erzeugung von Riesenzellen aus farblosen Blutkörperchen. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1874, No. 51.
150) Ziegler, Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese der Riesenzellen. Würzburg 1875.
151) Ziegler, Untersuchungen über pathologische Bindegewebs- und Gefäßneubildung. Würzburg 1876.
152) Arnold, Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlungen. Virchows Archiv, Bd. 132.
153) Arnold, Über die Geschicke der Leukocyten in der Fremdkörperembolie. Virchows Archiv, Bd. 133.
154) Baumgarten, Über die Herkunft der in den Entzündungsherden auftretenden lymphkörperartigen Elemente. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 1, No. 24.
155) Baumgarten, Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. Berliner klin. Woch. 1900, No. 39, 40.
156) Ribbert, Über die Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung des Bindegewebes. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 1, No. 21.
157) Ribbert, Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Entzündung und Geschwulstbildung. Bonn 1896.
158) Waldeyer, Über Bindegewebszellen, insbesondere über Plasmazellen. Sitzber. der Preuß. Akad. d. Wiss., Bd. 34.
159) Krompecher, Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. Zieglers Beiträge, Bd. 24.
160) van der Speck u. Unna, Zur Kenntnis der Waldeyerschen Plasmazellen und Ehrlichschen Mastzellen. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 13.
161) Justi, Die Unnaschen Plasmazellen. Virchows Archiv, Bd. 150.
162) Marschalkó, Zur Plasmazellenfrage. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 10, No. 12.
163) v. d. Leyen, Über Plasmazellen in pathologisch veränderten Geweben. Inaug.-Dissert. Halle, 1901.
164) Schreiber u. Neumann, Klasmatocyten, Mastzellen und primäre Wanderzellen. Festschrift für Jaffé, Braunschweig 1901.
165) Ranvier, Des clasmatocytes. Comptes rendus T. 110, 1890.
166) Ranvier, Des clasmatocytes. Arch. d'Anat. microscop. T. 3, 1900.
167) Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge, Bd. 4.
168) Marchand, Die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Verhandl. d. X. internat. med. Kongr., Berlin 1891.
169) Marchand, Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verh. d. deutschen patholog. Gesellschaft 1894.
170) Marchand, Die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwickelungsgeschichte. Verh. d. deutschen patholog. Gesellschaft 1900.
171) Marchand, Über die natürlichen Schutzmittel des Organismus, mit besonderer Berücksichtigung des Entzündungsvorganges. Antrittsvorlesung, Leipzig 1900.

Kapitel V.

# Blut.

## A. Allgemeiner Teil.

Das Blut ist ein flüssiges Gewebe, bestehend aus drei Arten von Zellen: den Erythrocyten, Leukocyten und Lymphocyten, und einer flüssigen Intercellularsubstanz: dem Blutplasma. Wesentliche Bestandteile sind vor allem die roten Blutkörperchen und das Blutplasma. Sie haben die Aufgabe, einerseits Sauerstoff und Nährstoffe an alle lebenden Zellen des Organismus heranzuführen, andererseits die von diesen gebildeten Zersetzungsprodukte fort und nach bestimmten Exkretionsorganen (der Lunge für Kohlensäure, der Niere für harnfähige Substanzen) hinzuschaffen. Neben jenen Hauptbestandteilen des Blutgewebes spielen eine wichtige Rolle die Leukocyten: sie halten sich im Blute auf, um überall bereit zu sein, wo chemotaktische Substanzen auf sie einwirken, sei es daß sie zerfallene Gewebspartikel aufzunehmen haben, oder daß sie, von entzündungerregenden Substanzen angelockt, in den Kampf mit eingedrungenen Mikroorganismen eintreten. Den dritten körperlichen Bestandteil des Blutes, die Lymphocyten, hat man früher mit den Leukocyten zusammengeworfen und beide Zellgattungen zusammen als weiße Blutkörperchen bezeichnet. Die Lymphocyten besitzen aber ganz anderen Bau, Abstammung und Funktion als die Leukocyten, und bilden eine Zellart für sich. — Ein weiteres körperliches Element ist als regelmäßiger Bestandteil im Blute nicht enthalten; die im Blute unter Umständen zu beobachtenden Blutplättchen sind als zellige Elemente nicht anzuerkennen.

Die Form der roten Blutkörperchen. — Die roten Blutkörperchen der verschiedenen Wirbeltierklassen sind in ihrer Form außerordentlich verschieden. Die Erythrocyten der Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische stehen einanderin ihrer Struktur nahe, wenn sie auch bezüglich der Größenverhältnisse sehr variieren. Sie sind von oblonger Form und besitzen einen deutlich nachweisbaren, ovalen Kern und einen breiten, gelbgefärbten Protoplasmasaum. Sie entstehen aus ungefärbten, meist spindelförmigen, fein granulierten Zellen, bei Vögeln, Reptilien, Amphibien im Knochenmark, bei den Fischen in einem, als Kopfniere bezeichneten, lymphoiden Organ. Bei der Reifung verdichtet sich das

chromatische Gerüst des Kernes und verschwinden die Granula des Protoplasmas, während sich dieses gleichzeitig mit Hämoglobin imprägniert. Die erwachsenen Formen lassen immer noch die typischen Merkmale der Zelle: die Scheidung in Kern und Protoplasma, deutlich erkennen. — Ganz anders die roten Blutkörperchen der Säugetiere. Dieselben sind runde (bei den Kamelen ovale) Scheiben, bei denen weder die Untersuchung in frischem Zustand, noch die Anwendung von Fixierungs- und Färbemitteln eine Differenzierung in Kern und Protoplasma erkennen läßt. Die kernlosen roten Blutkörperchen der Säugetiere entstehen aus kernhaltigen, Hämoglobin-führenden Zellen: im Embryonalstadium aus den großen kernhaltigen „embryonalen roten Blutkörperchen", bei dem erwachsenen Tier aus den „kernhaltigen roten Blutkörperchen", den Erythroblasten des Knochenmarks. Der Übergang der kernhaltigen roten Blutkörperchen in die kernlosen Blutscheiben erfolgt durch allmählichen Zerfall und Auflösung des Kernes in dem Protoplasma, unter gleichzeitiger Zusammenziehung des letzteren, so daß schließlich eine homogene, gelbgefärbte, an Umfang bedeutend verkleinerte Scheibe, die eine zentrale Delle aufweist, zurückbleibt. Die roten Blutkörperchen des Säugetiers sind somit von sämtlichen übrigen Körperzellen scharf geschieden: sie stellen zwar Einzelzellen dar, haben aber das wesentliche Kennzeichen der lebenden Zelle, die Differenzierung in Kern und Protoplasma, verloren. Sie sind daher auch in ihrem biologischen Verhalten von anderen lebenden Körperzellen verschieden. Sie haben zunächst die Vermehrungsfähigkeit eingebüßt: neue rote Blutkörperchen entstehen nie aus reifen Erythrocyten, sondern stets nur aus den kernhaltigen Erythroblasten (durch indirekte Kernteilung). Sie zeigen aber auch in anderer Hinsicht, insbesondere in Bezug auf Degenerationsformen und Absterbeerscheinungen, große Unterschiede gegenüber den übrigen lebenden Zellen des Organismus. Die Degenerationsformen, die wir an typischen kernhaltigen Zellen, z. B. den Zellen von Leber oder Niere, beobachten, erstrecken sich teils auf den Kern, teils auf das Protoplasma. Am Protoplasma beobachten wir Koagulation, Kolliquation, trübe Schwellung, Verfettung — am Kern Auflösung (Karyolyse) oder Zerfall (Karyoschise) oder Schrumpfung mit Verdichtung des chromatischen Gerüstes (Kernpyknose) (vergl. Kap. III). Auf die Veränderungen der roten Blutkörperchen der Säugetiere läßt sich dieses Einteilungsprinzip nicht anwenden. Wir finden keine typischen Protoplasmaveränderungen: keine trübe Schwellung, keine Verfettung etc., und ebensowenig etwas, was wir der Kernpyknose, der Karyoschise oder Karyolyse an die Seite setzen könnten. In sehr vielen Fällen besitzen wir kein Kriterium dafür, ob ein rotes Blutkörperchen als tot oder als lebend anzusprechen ist. Daß ein Blutkörperchen „tot" ist, wenn es sein Hämoglobin eingebüßt hat und zu einer schwach lichtbrechenden, verquellenden, strukturlosen Kugel geworden ist, ist klar. Wann aber eine Hb-haltige kernlose Blutscheibe nach Einwirkung einer Schädlichkeit als abgestorben zu erklären ist, ist durchaus nicht immer leicht zu entscheiden. Wir nennen im allgemeinen Zellen und Gewebe tot, wenn sie die Fähigkeit zur Ausübung ihrer Funktion definitiv eingebüßt haben. Die Funktion der roten Blutkörperchen ist, Kohlensäure aufzunehmen und Sauerstoff zu übertragen. Dies vermag aber auch das, von den Blutzellen getrennte, in Wasser gelöste, Hämoglobin; und ebenso vermögen rote Blutkörperchen, die den intensivsten Zellgiften (mit Ausnahme der speziellen Blutgifte) ausgesetzt waren, der Sauerstoffübertragung weiter zu dienen, wie normale. —

Eine Schädigung der roten Blutkörperchen kann man annehmen, wenn sie sich in ihrem eigenen Serum oder einer, diesem isotonischen, Salzlösung auflösen. So lösen sich z. B. zahlreiche rote Blutkörperchen nach Gefrieren und Wiederauftauen im Blutplasma auf. Aber in anderen Fällen vermögen selbst stärkste Schädigungen diese Auflösung nicht herbeizuführen. So bewirkt 24stündige Behandlung mit 10 % Chlornatriumlösung, die selbst die widerstandsfähigsten Zellen, abgesehen von Dauerformen, durch Wasserentziehung tötet, nicht, daß die behandelten roten Blutkörperchen (von Kaninchen) in eine, dem Serum isotonische, Kochsalzlösung zurückgebracht, in dieser sich auflösen; — gleichwohl werden wir nicht anstehen, jene Blutkörperchen als abgestorben zu bezeichnen. Ein sicheres Kriterium für das Abgestorbensein von Erythrocyten ist dann gegeben, wenn wir sie nach Einbringen in einen Organismus derselben Art aus dem Kreislauf verschwinden sehen. So werden tatsächlich sämtliche, durch Phenylhydrazin oder andere Blutkörperchengifte veränderte, rote Blutkörperchen, genau wie tote Fremdkörper, aus dem Blut entfernt und in den üblichen Depots für Aufnahme toter Substanzen: in Leber und Milz, abgelagert.

Wir können an den roten Blutkörperchen der Säugetiere folgende Degenerationsprozesse unterscheiden:

1. Auflösung der roten Blutkörperchen (s. Tafel I, Figur 1). Die roten Blutkörperchen blassen ab, verlieren ihr Hämoglobin und werden zu „Schatten", d. h. zu schwach lichtbrechenden Kugeln, die bald aus dem Kreislauf verschwinden. — Solche Auflösung tritt ein, wenn wir destilliertes Wasser in das Gefäßsystem injizieren. Die Blutkörperchen, die von dem Wasser getroffen werden, ehe dasselbe sich mit dem Plasma mischt, werden aufgelöst. Wie viele Blutkörperchen aufgelöst werden, wird davon abhängen, wie viel Wasser eingespritzt wird, und wie rasch es sich mit dem Blut vermischt. Die Auflösung sämtlicher roter Blutkörperchen wäre theoretisch zu erwarten, wenn der osmotische Druck des Plasmas unter den einer 0,5 % Chlornatriumlösung gesunken wäre, was aber infolge der Regulationsmechanismen des Körpers kaum zu erreichen ist.

Wie die Injektion destillierten Wassers wirkt die Einspritzung der sogenannten Hämolysine, spezifischer, aus dem Blutserum von Tieren dargestellter, Substanzen, die die Blutkörperchen fremder Tierarten im Reagenzglas wie im Gefäßsystem auflösen.

Gifte, die eine allmähliche Schädigung der roten Blutkörperchen bewirken, die schließlich zu Auflösung und Verschwinden eines gewissen Prozentsatzes führt, gibt es eine große Anzahl, insbesondere unter den organischen Verbindungen der aromatischen Reihe. Die Schädigung erfolgt so allmählich, daß man zu keiner Zeit das Vorkommen zahlreicherer Schatten im Blut oder eine Rotfärbung des Blutplasmas als Ausdruck der Blutkörperchenauflösung konstatieren kann. So wirkt z. B. das Antifebrin, das bei längerer Verabreichung die Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich herabsetzt (und zwar allein durch allmähliche Auflösung, da man anderweitige, sinnfällige Degenerationserscheinungen an den Blutkörperchen nicht konstatieren kann).

Andere Gifte bewirken akute Auflösung eines großen Teiles der roten Blutkörperchen. Dies tun z. B. die Saponine (bei intravenöser Einspritzung), die den Hämolysinen bezüglich ihrer Wirkung gewissermaßen nahestehen; die Gifte gewisser Pilze, z. B. das Phallin aus dem Knollenblätterpilz, die Helvellasäure, das Gift der Morcheln etc.

Von anorganischen Giften wirkt der Arsenwasserstoff intensiv Blutkörperchen-auflösend. Bei allen diesen Giften findet man blasse rote Blutkörperchen und Schatten im strömenden Blut, aber nicht etwa, wie man annehmen sollte, in großer Menge. Bei Arsenwasserstoffvergiftung gibt die Durchmusterung des mikroskopischen Blutpräparates oft keinen sicheren Anhalt für Blutzerstörung, erst die Rotfärbung des Plasmas bei Zentrifugierung des Blutes zeigt die Auflösung zahlreicher roter Blutkörperchen an. Daß man so wenige sich auflösende Blutkörperchen im strömenden Blute selbst findet, kommt daher, daß der Prozeß der Auflösung offenbar sehr rasch vor sich geht, und daß geschädigte rote Blutkörperchen stets sofort aus dem Kreislauf entfernt werden. Auch bei einer schweren Arsenwasserstoffvergiftung wird übrigens immer nur ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst. Dies beweist, daß die gleichzeitig im Blute kreisenden Erythrocyten sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit besitzen, daß ein Teil leicht verletzlich, ein anderer dagegen sehr resistent ist.

2. Poikilocytose der roten Blutkörperchen. Die normalen roten Blutkörperchen der Säugetiere besitzen eine weit größere Übereinstimmung in ihrer Größe und Form als die Zellen der meisten anderen Gewebe (z. B. die Nierenzellen oder die Leberzellen). Nur eine verschwindend kleine Zahl der roten Blutkörperchen weicht in ihrem Durchmesser von der Durchschnittszahl um mehr als 10 Proz. ab. Es sind dies meist kleinere Formen, sogenannte Mikrocyten, die im übrigen den anderen Erythrocyten vollständig gleichzusetzen sind, indem sie wie diese aus (wahrscheinlich abnorm kleinen) Erythroblasten hervorgegangen und nicht etwa durch Zerfall von größeren Blutkörperchen entstanden sind. Ein solcher Zerfall eines normalen Blutkörperchens in kleinere — lebensfähige — Mikrocyten ist beim Tier nie zu beobachten und durch keinerlei experimentelle Eingriffe, außerhalb oder innerhalb des Organismus, zu erreichen. Zerfallen auf die Einwirkung eines schädlichen Agens die roten Blutkörperchen schließlich in Teilstücke, so sind an den Erythrocyten stets vorher degenerative Veränderungen zu beobachten, und die Zerfallprodukte sind auf den ersten Blick als solche zu erkennen und gleichen in keiner Weise den Mikrocyten.

Beim Menschen sollen Mikrocyten bei der, durch Überführung in größere Höhen bewirkten, Blutkörperchenvermehrung auftreten. Sie werden von Köppe aus dem Zerfall von normalen Erythrocyten in mehrere kleine Einzelkörperchen hergeleitet; es sei dies als Anpassung an den geringeren Sauerstoffdruck in größeren Höhen aufzufassen, indem durch diesen Zerfall in Mikrocyten die respiratorische Oberfläche der Gesamtblutkörperchen vermehrt werde. Wir müssen daran festhalten, daß ein solcher Vorgang beim Tiere experimentell durchaus nicht zu erzeugen ist, und daß eine Teilung der erwachsenen, kernlosen Blutkörperchen allen unseren sonstigen biologischen Erfahrungen widersprechen würde.

Stärkere Variationen in der Größe der roten Blutkörperchen bei Aufrechterhaltung der normalen Scheibenform finden sich als ein normales Vorkommnis dann, wenn eine sehr lebhafte Neubildung von Blutkörperchen statthat. Der Durchmesser der Kaninchenblutkörperchen beträgt im Durchschnitt 7,15 $\mu$. Bei lebhafter Blutneubildung finden wir dagegen folgende Zahlen: 8,2 $\mu$ — 8,8 $\mu$ — 9,3 $\mu$ — 7,7 $\mu$ — 8,2 $\mu$
10,2 $\mu$ — 9,6 $\mu$ — 7,7 $\mu$ — 10,5 $\mu$ — 7,2 $\mu$*)

*) Vergl. Heinz: Über Blutdegeneration und Regeneration. Zieglers Beiträge, Bd. 29.

Neben diesen größeren Formen der kernlosen Blutscheiben beobachten wir dann regelmäßig als Ausdruck der lebhaften Regeneration vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen im strömenden Blute.

Unter Poikilocytose im engeren Sinne versteht man starke Variabilität der roten Blutkörperchen nicht nur in der Größe, sondern auch in der Form. Poikilocytose läßt sich bei Tieren durch verschiedene Gifte hervorrufen; sie ist aber dann stets verbunden mit anderweitigen, ausgeprägten, weiter unten zu beschreibenden, morphologischen Veränderungen. Reine Poikilocytose — Variation der Form ohne sonstige Degenerationserscheinungen der roten Blutkörperchen — findet sich als allgemeine Bluterkrankung beim Menschen. Normalerweise besitzen die roten Blutkörperchen der Säugetiere sämtlich die größte Regelmäßigkeit in Form und Größe. Die Unterschiede der einzelnen Erythroblasten sind viel größer. Durch einen immanenten Formtrieb werden die, oft unregelmäßig gestalteten, Erythroblasten zu gleichmäßig geformten Blutscheiben. Die Poikilocytose des Menschen könnte einmal dadurch verursacht sein, daß die causa nocens auf die farbigen roten Blutkörperchen wirkt und eine Degeneration ihrer Form veranlaßt. Dies erscheint aber nicht sehr wahrscheinlich, da eine ähnliche Poikilocytose (ohne nebenherlaufende andere Degenerationserscheinungen an den Erythrocyten) sich auf keine Weise experimentell hervorrufen läßt. Wahrscheinlicher ist es, daß die causa nocens auf die blutbildenden Organe, also auf das Knochenmark, wirkt, und daß die geschädigten Erythroblasten von vornherein nicht normale, sondern unregelmäßig geformte Erythrocyten produzieren.

3. Körnige Degeneration der roten Blutkörperchen (s. Tafel I, Figur 2). Der Begriff der „körnigen Degeneration" ist von GRAWITZ aufgestellt worden. Dieselbe besteht nach diesem Autor „darin, daß bei Anwendung basischer Farbstoffe feinste punktförmige Körnchen, zumeist in großer Menge, in den Blutscheiben auftreten, so daß beispielsweise bei Anwendung von Methylenblau die diffus grünen Blutscheiben mit feinsten dunkelblauen Pünktchen besetzt erscheinen. Diese basophilen Körner sind keineswegs als Reste von Kernsubstanz aufzufassen. Sie stellen ein sehr feines, sehr sicheres und sehr früh auftretendes Reagens auf Protoplasma-schädigende Gifte dar, so daß diese körnige Degeneration ein sehr wertvolles frühes Symptom für ganz verschiedenartige Blutkörperchen-schädigende Einwirkungen ist"*). GRAWITZ fand diese Degenerationsform bei Anämien, bei Krebs, insbesondere des Verdauungstraktes, bei Blutungen in Magen und Darm, und — was uns hier besonders interessiert — ganz besonders ausgeprägt bei Bleivergiftung. Von KEIL ist (unter KOBERT) diese Veränderung bei experimenteller Vergiftung mit einer ganzen Anzahl Metalle nachgewiesen worden.

4. Eine weitere Degenerationsform der roten Blutkörperchen die durch ganz bestimmte Gifte, so durch Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Amidobenzoesäureester, Anilin, Toluylendiamin, Nitrobenzol etc. hervorgerufen wird, habe ich zuerst beschrieben**) (s. Tafel I, Fig. 3). Bei den vergifteten Tieren entstehen (gewöhnlich schon nach 24 Stunden) in jedem einzelnen Blutkörperchen ein oder mehrere runde, ovale oder zackige, größere Körner, welche durch starke Lichtbrechung schon im ungefärbten, ohne jeden Zusatz angefertigten, Präparate vollkommen

*) GRAWITZ: Klinische Pathologie des Blutes, II. Aufl., S. 88.

**) HEINZ: Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte. VIRCHOWS Archiv, Bd. 122. HEINZ: Über Blutdegeneration und Regeneration. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 29.

deutlich hervortreten. Noch prägnanter wird das Bild, wenn man zu einem frisch aufgefangenen Blutstropfen eine reichliche Menge Methylviolett-Kochsalz-Lösung zusetzt (am besten läßt man einen Tropfen Blut in ein Schälchen einer filtrierten Lösung von 0,1 Teil Methylviolett in 300 Teilen 0,75 % NaCl-Lösung fallen): es färben sich dann die Körnchen intensiv blau und heben sich nun auf das deutlichste von den gelben Blutscheiben ab. Die Veränderung betrifft, wie bemerkt, sämtliche rote Blutkörperchen. Bei vielen Giften findet sich nur je ein „Blaukorn" in den Blutscheiben; das Methylviolett-gefärbte Präparat macht dann den Eindruck, als ob jedes einzelne Blutkörperchen einen Parasiten enthielte. Das „Blaukorn" sitzt zuweilen in der Mitte der Blutscheibe, häufiger am Rande; indem es die Kontur des Blutkörperchens unregelmäßig macht, bewirkt es, daß dasselbe an gewissen Orten (Leber, Milz) leichter haften bleibt und so aus der Strombahn entfernt wird. Bei einzelnen Giften (Phenylhydrazin, Hydroxylamin) finden sich mehrere bis zahlreiche Kornausscheidungen in dem einzelnen Blutkörperchen. Die Kornausscheidungen sind bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hund 1—2 $\mu$ groß, bei der Katze aber weit größer, sie erreichen hier oft ein Drittel bis die Hälfte des Durchmessers der Blutscheiben (vergl. Tafel II, Figur 1). — Die starke Affinität der ausgeschiedenen Körner weist darauf hin, daß die Körnchen abgestorbenes Protoplasma darstellen. Wir haben es hier also mit einer eigentümlichen partiellen Nekrose der Säugetier-Erythrocyten zu tun: ein bestimmter kleiner Teil der Blutscheibe stirbt ab, während der Rest funktionsfähig bleibt, d. h. der Übertragung des Luftsauerstoffs auf die Gewebe weiter dient. Allerdings nur eine kurze Zeit; denn sämtliche veränderte Blutkörperchen werden innerhalb weniger Tage aus dem Kreislauf entfernt; an ihre Stelle treten neue, durch lebhafte Regenerationstätigkeit des Knochenmarks gebildete, Erythrocyten.

5. Polychromatische Degeneration der roten Blutkörperchen. Als Polychromatophilie bezeichnet man die Eigenschaft gewisser Blutkörperchen, sich in einem Gemisch von einem sauren und einem basischen Farbstoff nicht in der Farbe des sauren Farbstoffes, sondern in einem Mischton von saurer und basischer Farbe zu färben. So erscheinen die roten Blutkörperchen bei Färbung mit Hämalaun-Eosin nicht rosarot, sondern bläulichrot, bei Färbung mit Methylenblau-Eosin violett. Über die Bedeutung der Polychromatophilie gehen die Meinungen stark auseinander. Nach der einen Ansicht ist sie ein Zeichen des Absterbens, nach der anderen ein Merkmal der Jugendformen der roten Blutkörperchen. Tatsächlich färben sich bei lebhafter Blutneubildung die jungen, großen, blassen Blutkörperchen leicht in der Nüance des basischen Farbstoffes Methylviolett, der ausgereifte normale Erythrocyten durchaus nicht färbt. Andererseits färben sich durch irgend welche Momente geschädigte, insbesonders durch subisotonische Salzlösungen gequollene, rote Blutkörperchen nach einiger Zeit mit Methylviolett-Kochsalzlösung schwach-violett (dies tun namentlich auch die „Blutkörperchenschatten"). — Als Degenerationsform von Erythrocyten ist die Polychromatophilie namentlich an, durch Hitze fixierten, mit Eosin-Gemischen gefärbten, Präparaten beschrieben worden (bei Bluterkrankungen, Anämie etc.). Hier muß man aber mit der Beurteilung ganz besonders vorsichtig sein; denn für das Färbungsvermögen der roten Blutkörperchen spielt die Dauer und Stärke des Erhitzens eine wichtige Rolle; stärkere Erhitzung der Erythrocyten bewirkt an sich Polychromatophilie.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen. — Wie oben hervorgehoben wurde, bietet die mikroskopische Untersuchung der roten Blutkörperchen in frischem Zustand, wie nach Fixierung und Färbung, in vielen Fällen keinerlei Anhalt für eine Schädigung der roten Blutkörperchen, während doch aus der Herabminderung der Zahl und dem Sinken des Hämoglobingehaltes eine solche zu erschließen ist. Man hat nun versucht, die Schädigung der roten Blutkörperchen aus einer verminderten Resistenz gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen zu erweisen. Hierfür sind die mannigfachsten Vorschläge gemacht worden (Zusatz von destilliertem Wasser, Schütteln mit Quecksilber, Durchleiten starker elektrischer Ströme etc.); es hat sich aber schließlich nur eine Methode bewährt: die Prüfung des Verhaltens gegen subisotonische Salzlösungen, und auch diese hat in theoretischer wie praktischer Hinsicht einen erheblichen Gewinn nicht ergeben*). — Für jede Tierspecies gibt es eine bestimmte Konzentration einer Kochsalzlösung, in der sich rote Blutkörperchen eben gerade auflösen; oder vielmehr es gibt 1. eine Konzentration, in welcher die hinfälligsten der Blutkörperchen sich aufzulösen beginnen, während das Gros der Blutkörperchen noch unverändert bleibt, und 2. eine Konzentration (die beträchtlich niedriger liegt), in der sämtliche rote Blutkörperchen aufgelöst werden. Die erstere Konzentration hat man nun für Menschenblut bei den verschiedensten Krankheiten bestimmt und mit dem Durchschnittswert für normales Menschenblut verglichen. Die Resultate sind aber so schwankende, daß man allgemeine Schlüsse aus ihnen nicht zu ziehen vermag. Dies wird uns verständlich, wenn wir bedenken, daß oft selbst stärkstgeschädigte (z. B. durch 24 Stunden mit 10% NaCl-Lösung behandelte) rote Blutkörperchen in einer subisotonischen NaCl-Lösung sich ebensowenig auflösen, wie normale, ungeschädigte.

Für die Erkennung einer **Schädigung der roten Blutkörperchen** besitzen wir außer den direkten Kennzeichen der Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes noch indirekte, beweiskräftige Merkmale. Der Zerfall von roten Blutkörperchen macht sich nämlich durch ganz bestimmte Erscheinungen in gewissen Organen bemerklich.

Bei dem Untergang von roten Blutkörperchen müssen wir uns fragen, 1. was aus dem Hämoglobin, 2. was aus dem Stroma der Blutscheiben wird. — Das **Hämoglobin** wird von den **Leberzellen** aufgefangen und von ihnen zu **Gallenfarbstoff** verarbeitet. Offenbar haben die Leberzellen eine ganz spezifische Affinität zu gelöstem Blutfarbstoff und ziehen ihn aus dem kreisenden Blute an sich, so daß es zu keiner Anhäufung von Hämoglobin im Plasma kommt. Tatsächlich können wir in den meisten Fällen in dem zentrifugierten Blutplasma Hämoglobin nicht nachweisen, trotzdem stark gesteigerte Gallenfarbstoffbildung den Untergang zahlreicher Erythrocyten erweist. Nur wenn die Noxe ganz akut und intensiv die Gesamtheit der roten Blutkörperchen befällt, wie z. B. bei Einatmung von **Arsenwasserstoff**, ist zeitweise Hämoglobin reichlich im Plasma zu finden. Als Zeichen der vermehrten Gallenbildung finden wir in den Leberzellen Anhäufung von Galletröpfchen, während gleichzeitig (wenigstens im Anfang) im mikroskopischen Präparat die feinsten Gallengänge **nicht** gefüllt erscheinen — offenbar weil der Ab-

*) Vergl. v. Limbeck, Klinische Pathologie des Blutes, S. 163 ff. — Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, S. 359 ff.

fluß der Galle noch unbehindert ist (s. Tafel I, Fig. 8). Erst später tritt eine Stauung der Galle ein, die sich bis in die feinsten Gallengangsverzweigungen geltend machen kann. Die starke Gallenfarbstoffbildung ist nämlich verbunden mit einer Eindickung der Galle. Diese führt zu Verstopfung der Gallenausführwege, und nun macht sich die Rückstauung geltend. Da die Gallenbildung weitergeht, die Galle aber nicht abfließen kann, so wird sie schließlich von den Lymph- und Blutgefäßen resorbiert und bewirkt Ikterus. Ist die Blutkörperchenauflösung eine sehr akute, so ist die Leber nicht imstande, sämtliches Hämoglobin in Gallenfarbstoff umzuwandeln. Es kreist dann gelöster Blutfarbstoff im Plasma und wird, wie jeder andere körperfremde Stoff, allmählich von der Niere ausgeschieden. Hämoglobinurie tritt also dann ein, wenn eine sehr große Zahl roter Blutkörperchen in der Zeiteinheit aufgelöst wird. Die Blutfarbstoffausscheidung bedeutet an sich für die sezernierenden Zellen der Niere keine Schädigung: das Hämoglobin wird in analoger Weise ausgeschieden wie Chlornatrium, Harnstoff, Indigkarmin oder andere harnfähige Substanzen; an den Nierenepithelien sind keine Schädigungen wahrzunehmen. Es kann jedoch dazu kommen, daß die Hämoglobinausscheidung so stark wird, daß das, in den Harnkanälchen ausgeschiedene, Hämoglobin durch den Harnstrom nicht herausgeschwemmt wird, daß es sich dort zu festen cylinderförmigen Bildungen konsolidiert und so eine Verstopfung der Harnkanälchen herbeiführt. Dies kann natürlich zu Störungen der schwersten Art: zu Anurie und Urämie führen, wie wir dies bei der Vergiftung durch chlorsaures Kali beobachten.

Die körperlichen Reste der Hämoglobin-befreiten Blutscheiben wie auch die Blutfarbstoff-haltigen Zerfallsstücke, bezw. ganze degenerierte rote Blutkörperchen werden — wie das Hämoglobin — ebenfalls rasch aus dem strömenden Blute entfernt. Bei der massenhaften Zerstörung von Erythrocyten durch Blutkörperchengifte sieht man Bluttrümmer bezw. degenerierte Blutkörperchen binnen wenigen Tagen aus dem Blute verschwinden. Sie werden durch bestimmte Organe aus dem Blute gewissermaßen abfiltriert; und zwar geschieht dies vor allem durch Leber und Milz. Die Ursache für dieses Abfiltrieren ist eine bestimmte Konfiguration der, die Leber- und Milzgefäße auskleidenden, Endothelien. Tatsächlich sind die Endothelzellen verschiedener Gefäßgebiete durchaus nicht gleichartige Gebilde. Die Endothelien der Haut- und Muskelgefäße sind platte Schollen; an ihnen bleibt nie ein degenerierendes rotes Blutkörperchen haften. Ganz anders die Endothelien der Leber und Milz. Die Leberendothelien besitzen z. T. einen so eigenartigen Bau, daß man sie erst in jüngster Zeit als zur Auskleidung der Blutkapillaren gehörig erkannt hat: Kupffers „Sternzellen". Diese Zellen zeigen den absterbenden roten Blutkörperchen gegenüber ausgeprägte Phagocytose. Sie nehmen Zerfallsstücke von Erythrocyten, auch ganze, in Degeneration begriffene, rote Blutkörperchen in sich auf; dabei schwellen sie an, so daß sie als halbkugelförmige Gebilde in das Lumen der Gefäße hineinragen (s. Tafel I, Fig. 9). Die Blutkörperchen bezw. die Blutkörperchentrümmer verkleinern sich in ihnen allmählich und bilden schließlich kleine, gelbgefärbte Krümel, die nach einer gewissen Zeit Eisenreaktion geben. Stärkere Fe-Reaktion in der Leber deutet immer darauf hin, daß vor einiger Zeit ein erheblicher Zerfall von roten Blutkörperchen stattgefunden hat. (Eisenreaktion tritt natürlich erst ein, wenn das Hämoglobin aufgespalten ist, da Hämoglobin und

seine nächsten Verwandten das Eisen „in larvierter Form" gebunden enthalten).

Die Milz scheint schon normalerweise die gealterten, nicht mehr lebensfähigen, roten Blutkörperchen in sich aufzunehmen und allmählich aufzulösen. Die Milz hält im Blute kreisende fremde Körper, insbesondere auch abgestorbene Blutkörperchen, in ihren feineren Gefäßen fest. Diese sind von einem ganz eigenartigen Endothel ausgekleidet, das keine flachen Schollen, sondern granulierte kubische, sogar cylinderförmige, epithelartige Zellen darstellt, die zum Festhalten von Fremdkörpern ganz besonders geeignet sind. Dies sieht man in sehr schöner Weise an den Blutkörperchen, die die von mir beschriebenen körnchenförmigen Ausscheidungen zeigen (s. Tafel I, Fig. 10). Mit diesen Körnchen bleiben die Blutkörperchen in den Milzgefäßen haften. Die Körnchen dringen durch die Gefäßwand in das Milzgewebe ein und ziehen dabei den Leib des Blutkörperchens nach sich, mit dem sie durch einen, durch den Zug oft lang ausgezogenen, Fortsatz verbunden bleiben. Die Blutkörperchen werden schließlich in das Innere der Milzzellen aufgenommen und zerfallen in denselben zu einzelnen Teilstücken, die sich verkleinern und zu gelbbräunlichem Pigment werden, das von einem gewissen Zeitpunkt an Eisenreaktion gibt (s. Tafel I, Fig. 11).

Nächst Leber und Milz sind es noch Knochenmark und Lymphdrüsen, in denen Reste der zerstörten roten Blutkörperchen abgelagert werden (s. Tafel I, Fig. 12 u. 13). Erfüllung dieser Organe mit Blutpigment, bezw. auffallende Fe-Reaktion dieser Organe ist also immer ein Zeichen starker Blutdissolution.

Die Zahl der roten Blutkörperchen. — Die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen schwankt bei den einzelnen Tierklassen unter normalen Verhältnissen nur in relativ geringer Breite um eine Mittelzahl. Infolge gewisser Einwirkungen kann jedoch die Blutkörperchenzahl in einem bestimmten Gefäßabschnitt sich beträchtlich ändern, ohne daß die Gesamtzahl der Blutkörperchen eine Zu- oder Abnahme erlitten hätte. Bei Angabe der Blutkörperchenzahl ist stets mitzuteilen, aus welchem Gefäßgebiet die Blutprobe, die zur Zählung gedient hat, entnommen ist. Es besteht nämlich ein gewisser Antagonismus zwischen dem Blutkörperchengehalt des Kapillargebietes und demjenigen der größeren Gefäßstämme. Die mikroskopische Beobachtung zeigt, daß die Kapillaren unter normalen Verhältnissen nie mit roten Blutkörperchen völlig ausgefüllt sind wie die Lumina der großen Gefäße. Vielmehr sieht man die Erythrocyten einzeln oder in Reihen, von reichlichem Plasma umhüllt, die Kapillaren durcheilen. Zeitweise erscheinen einzelne Kapillaren von Blutkörperchen leer; viele erkennen wir nicht als solche, weil während der ganzen Beobachtungszeit kein rotes Blutkörperchen durch sie seinen Weg nimmt. Erweitern sich nun unter dem Einfluß bestimmter Einwirkungen die zuführenden Arteriolen, so ändert sich das Bild vollständig. Zahllose neue Blutkörperchen strömen in das Kapillargebiet ein, während die Entleerung der geformten Bestandteile nicht gleichen Schritt hält. Die Blutkörperchen drängen sich in den Kapillaren zusammen. Dieselben erscheinen mit Erythrocyten prall gefüllt; die vorher nur von Plasma durchströmten, und deshalb unsichtbaren, Kapillaren werden sichtbar: der Inhalt der Kapillaren an Blutkörperchen hat außerordentlich zugenommen. Gleichzeitig hat aber das

Blutplasma, entsprechend der dichten Aneinanderlagerung der Blutscheiben, abgenommen, und ist in die großen Gefäßstämme abgeströmt. Es verdünnt das hier enthaltene Blut und bewirkt daher in den großen Gefäßen eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, während im Kapillarblut die Zahl der Blutkörperchen zugenommen hat. Das geschilderte Verhalten tritt ein, wenn in einem großen Gefäßgebiet eine Erweiterung der kleinsten Gefäße herbeigeführt wird: also bei Splanchnicuslähmung, bei Rückenmarksdurchschneidung, bei Blutdruckherabsetzung durch Narkotika etc. Umgekehrt bewirken gefäßverengernde Mittel Ausschwemmung der Blutkörperchen aus den Kapillaren und relative Anhäufung von Plasma in denselben: die Zahl der Blutkörperchen im Kapillarblut nimmt ab. Das Plasma wird dem Blut der größeren Gefäßstämme entzogen; der Inhalt derselben konzentriert sich: die Blutkörperchenzahl in ihnen nimmt zu. — Die Blutkörperchenzahl kann ferner verändert werden durch absolute Zu- oder Abnahme des Blutplasmas in der ganzen Gefäßbahn. Austrocknung des Tieres (durch Entziehung des Getränkes, durch Vermehrung der Perspiration oder der Diurese, durch Herbeiführung wässeriger Darmentleerungen) dickt das Blut ein und vermehrt die Zahl der Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Zufuhr reichlicher Getränke oder subkutane oder intraperitoneale Injektion von Aqua destillata verdünnt das Blut und vermindert die Blutkörperchenzahl. — Bei Einwirkung von Kälte und Hitze spielt sowohl die verminderte bezw. gesteigerte Perspiration wie die Verengerung bezw. Erweiterung der Hautgefäße eine Rolle. — Diese Verhältnisse müssen stets berücksichtigt werden, ehe man aus Blutkörperchenzählungen auf eine Vermehrung oder Verminderung der Gesamterythrocytenzahl schließen darf. Eine absolute Vermehrung der roten Blutkörperchen, eine Polycythaemia vera, ist weder bei dem Menschen noch beim Tiere sicher nachgewiesen. Dagegen wird Abnahme der roten Blutkörperchen in zahlreichen Fällen beobachtet. Sie ist bald mit deutlichen morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen verknüpft, bald tritt sie ohne dieselben auf. Sie ist entweder vorübergehend: dann ist sie die Folge eines mehr oder minder plötzlichen Unterganges infolge einer einmal einwirkenden Noxe (Verbrennung, Blutkörperchengift); — oder sie ist dauernd: dann ist sie entweder durch beständige Wiederholung der schädigenden Einwirkung (z. B. Bleivergiftung) oder durch eine Erkrankung der blutbildenden Organe verursacht.

Der Organismus sucht jeden Blutverlust möglichst rasch durch gesteigerte Tätigkeit der blutbildenden Organe, bei den Säugetieren also des Knochenmarks, auszugleichen. Dieser Ausgleich erfolgt bei verschiedenen Tierklassen verschieden rasch. Das Kaninchen braucht zum Ersatz seiner, durch ein Blutgift zum Absterben gebrachten, roten Blutkörperchen 20 Tage; das Huhn nur 6—8 Tage; der Karpfen, der Frosch, die Eidechse dagegen viele Wochen. Als Zeichen der lebhaften Regeneration treten im strömenden Blute Jugendformen der Erythrocyten auf, die sonst auf die blutbildenden Organe beschränkt sind: bei den Säugetieren „kernhaltige rote Blutkörperchen“, bei den niederen Wirbeltieren sogenannte „Spindelzellen“. Jedoch ist die Zahl dieser Erythroblasten im kreisenden Blute, insbesondere bei den Säugetieren, selbst nach starken Blutverlusten immer nur gering. Sie ist nicht zu vergleichen mit dem massenhaften Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen bei gewissen perniciösen Anämien. Dieses massenhafte Auftreten von Knochenmarksbestandteilen im Blute, ver-

bunden mit der Poikilocytose der Blutscheiben, scheint mir weniger der Ausdruck einer lebhaften Regeneration wegen vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen als vielmehr das Zeichen einer Erkrankung des blutbildenden Gewebes, des Knochenmarks, zu sein: die Erythroblasten vermögen sich nur in geringer Zahl und nicht in normaler Weise zu kernlosen Blutscheiben umzuwandeln, so daß einmal die Zahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter stark abnimmt, andererseits die letzteren nicht als runde, gedellte Scheiben, sondern als unregelmäßig geformte Gebilde erscheinen.

Auch bei den anderen genuinen Anämien des Menschen haben wir es vielmehr mit einer verminderten Neubildung als mit einem gesteigerten Zerfall von roten Blutkörperchen zu tun. Dagegen konstatieren wir bei der Einwirkung zahlreicher Gifte eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter infolge Schädigung der Erythrocyten durch die Gifte. Daß die Blutkörperchen durch zahlreiche Gifte in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigt werden, ist durchaus erklärlich. Jedes Gift, das nicht an Ort und Stelle (mechanisch oder durch chemische Affinität) festgehalten wird, gelangt zunächst in das Blut, kommt also vor allen Körperzellen mit den Blutkörperchen in Berührung. Solche Gifte, die den roten Blutkörperchen gegenüber stärkere Wirkungen entfalten als anderen Körperzellen (z. B. den Nervenzellen, Muskelzellen, Drüsenzellen) gegenüber bezeichnen wir als Blutkörperchengifte. Über sie wird im „Speziellen Teile“ eingehend gehandelt werden.

Die weißen Blutkörperchen. — Wir teilen die weißen Blutkörperchen ein in Leukocyten und Lymphocyten. Leukocyten und Lymphocyten sind durchaus differente Gebilde (s. weiter unten). Leider werden sie auch heute noch vielfach zusammengeworfen. Ihre Unterscheidung erscheint wichtiger als die Einteilung der Leukocyten in viele Unterabteilungen. Es ist zweifellos ein großes Verdienst Ehrlichs, eine Einteilung der Leukocyten auf Grund des verschiedenen Verhaltens ihrer Granula gegen Farbstoffe gegeben zu haben*). Diese Einteilung hat sich für die Diagnose der menschlichen Blutkrankheiten als praktisch wertvoll erwiesen. Die Ergebnisse für die allgemeine Physiologie und Pathologie sind dagegen nicht so groß, wie man anfangs glaubte erwarten zu dürfen.

Ehrlich scheidet die Leukocyten in solche mit acidophilen, basophilen und neutrophilen Granulis. Die Bedeutung der Worte acidophil, basophil, neutrophil ist folgende**): Man teilt die Farbstoffe ein in saure, basische und neutrale Farbstoffe. Entsteht ein Farbstoff durch das Hinzutreten einer säurebildenden Gruppe zu einem Chromogen (Farbstoffbildner), so nennt man ihn einen „sauren Farbstoff“; entsteht er durch Hinzutreten einer basenbildenden Gruppe, so nennt man ihn einen „basischen Farbstoff“. Ein saurer Farbstoff kann entweder eine Säure oder das Salz einer Säure sein; z. B. bezeichnet man sowohl die Pikrinsäure selbst wie auch das pikrinsaure Natron als einen sauren Farbstoff. Ein saurer Farbstoff ist also entweder eine Farbsäure oder das Salz einer solchen. Ein basischer Farbstoff ist ent-

*) Übrigens hat Ehrlich selbst die Sonderstellung der Lymphocyten, den anderen Leukocytenformen gegenüber, auf das energischeste betont.

**) s. Michaelis: Einführung in die Farbstoffchemie. Berlin 1902, S. 15 f.

weder eine Farbbase oder das Salz einer solchen. Wenn man nun einen sauren Farbstoff mit einem basischen Farbstoff zusammenbringt, so vereinigt sich die Farbsäure mit der Farbbase:

Pikrinsaures Natrium + salzsaures Methylenblau = pikrinsaures Methylenblau + Chlornatrium.

Es entsteht ein „neutraler Farbstoff". Die neutralen Farbstoffe sind durchgängig in Wasser schwer löslich, fallen also aus, wenn man einen sauren und einen basischen Farbstoff zusammenbringt. Man kann aber das Ausfallen verhindern, wenn man den sauren (oder den basischen) Farbstoff im Überschusse zufügt. Diesen Kunstgriff hat EHRLICH benutzt, um den neutralen Farbstoff neben dem sauren bezw. basischen Farbstoff in Lösung zu erhalten. Als Ursache dafür, daß die neutralen Farbstoffe im Überschuß des sauren wieder in Lösung gehen, nimmt EHRLICH die Bildung eines dreisäurigen Farbsalzes der Farbbase mit der Farbsäure an. So soll z. B. das Methylgrün, das eine dreisäurige Farbbase darstellt, von der für gewöhnlich nur zwei Säuregruppen abgesättigt sind, in einem Überschuß einer Farbsäure (Säurefuchsin) ein dreisäuriges Salz $Fb \begin{cases} Fs \\ Fs \\ Fs \end{cases}$ bilden: daher der Name „Triacid", den EHRLICH einem derartigen Farbstoffgemenge gegeben hat.

Färbt man ein Blutpräparat mit dem EHRLICHschen Triacid, das außer den genannten Bestandteilen noch den sauren Farbstoff Orange G enthält, so beobachtet man 1. weiße Blutkörperchen, die keinerlei gefärbte Granula erkennen lassen; — 2. solche mit gefärbten Granulis; und zwar a) solche, die sich mit den sauren Farbstoffen Orange G und Säurefuchsin lebhaft kupferrot gefärbt haben: „acidophile Granula"; — b) solche, die sich im Farbenton des neutralen Farbstoffes, nämlich violett gefärbt haben, „neutrophile Granula". Die Erythrocyten, die lebhaft acidophil sind, sind orangerot gefärbt; die stark basophilen Kerne der Leukocyten, Lymphocyten, Erythroblasten sind durch den basischen Farbstoff (Methylgrün) grün bezw. blaugrün gefärbt. Es gibt schließlich noch (in spärlicher Anzahl) weiße Blutkörperchen mit „basophilen Granulis", die sich aber in Triacid nicht färben, dagegen in anderen Mischungen von Farbbase und Farbsäure (z. B. Methylenblau + Eosin) sich mit dem basischen Farbstoff (Methylenblau) tingieren. Die acidophilen Granula färben sich (ebenso wie die Erythrocyten) natürlich auch lebhaft in dem sauren Farbstoff Eosin; EHRLICH hat daher die acidophilen Granula auch als eosinophile bezeichnet.

EHRLICH unterscheidet im Blute des Menschen folgende Formen der weißen Blutkörperchen*) (s. Tafel I, Fig. 4—7).

1. Die Lymphocyten (s. auch weiter unten). Kleine runde, den roten Blutkörperchen an Größe nahestehende Zellen mit großem, rundem, homogen gefärbtem, konzentrisch gelagertem Kern, den das Protoplasma als schmaler Saum umschließt. Das Protoplasma ist von Granulis frei. Kern und Protoplasma sind basophil. Bei manchen Färbungsarten (z. B. mit Methylenblau) zeigt das Plasma eine stärkere Affinität zu dem basischen Farbstoff als der Kern. Die Zahl der Lymphocyten im normalen Blute des Erwachsenen beträgt 22—25 Proz. aller weißen Blutkörperchen.

2. Die neutrophilen polynukleären Leukocyten. Sie sind ausgezeichnet durch eine eigentümliche polymorphe Kernfigur, die den relativ langen und unregelmäßig ausgebuchteten und eingeschnürten Kernstab

*) s. EHRLICH-LAZARUS, Die Anämie. Wien 1898, S. 44 ff.

in der Form eines S, Y, E, Z etc. erscheinen läßt. Der völlige Zerfall dieses Kernstabes in 3—4 kleine rundliche Einzelkerne kann schon im Leben als ein natürlicher Vorgang sich abspielen; häufig findet man ihn in frischen Exsudaten („Eiterkörperchen"). Der Kern färbt sich mit allen Kernfarbstoffen sehr stark an. Das Protoplasma besitzt eine lebhafte Anziehung für die Mehrzahl der sauren Farbstoffe. In dieses acidophile Protoplasma ist eingelagert eine große Anzahl gleichmäßig-kleiner, runder, neutrophiler Granula. Die neutrophilen polynukleären Leukocyten bilden die Hauptmasse aller weißen Blutkörperchen; sie betragen im normalen Blute des Erwachsenen ca. 70—72 Proz. derselben.

3. Die eosinophilen Zellen. Sie zeigen einen, den polynukleären in allen Stücken analogen, Bau, besitzen aber statt der kleinen, neutrophilen große, kugelige, mit Eosin und anderen sauren Farbstoffen sich lebhaft färbende, acidophile Granula. Ihre Zahl beträgt im normalen Blute des Erwachsenen 2—4 Proz. aller weißen Blutkörperchen. Unter pathologischen Verhältnissen kann ihre Zahl stark vermehrt sein, so z. B. bei Leukämie, bei verschiedenen Formen von Anämie, bei Hautkrankheiten, bei Asthma bronchiale, nach Tuberkulininjektionen: kurz unter sehr verschiedenartigen Bedingungen.

4. Die basophilen Zellen oder Mastzellen. Große, polynukleäre Leukocyten mit schwach färbbarem Kern und verschieden großen, unregelmäßig verteilten, stark basophilen Granulis. Sie sind im normalen Blut sehr spärlich, aber regelmäßig enthalten; ihre Zahl erreicht kaum $^1/_2$ Proz. der weißen Blutkörperchen.

5. Große mononukleäre Leukocyten. Voluminöse, die Erythrocyten bezw. Lymphocyten um das Zwei- bis Dreifache an Größe übertreffende Zellen, mit einem großen, ovalen, meist exzentrisch gelagerten und schwach färbbaren Kern und relativ mächtigem Protoplasma. Dasselbe ist schwach basophil (schwächer als der Kern), und zeigt keinerlei Granulationen.

6. Den „großen mononukleären Leukocyten" sind die „Übergangsformen" anzuschließen. Sie zeigen im allgemeinen den Habitus jener Zellen, sind aber von ihnen durch große Einbuchtungen des Kernes, ferner durch größere Affinität desselben zu den Kernfarbstoffen, schließlich durch das Auftreten spärlicher neutrophiler Granulationen unterschieden. — Große mononukleäre und Übergangsformen machen zusammen ca. 2—4 Proz. sämtlicher weißer Blutkörperchen aus.

Die Einteilung der Leukocyten nach der Affinität ihrer Granula zu Farbstoffen hat sich für die Diagnose der Bluterkrankungen als wertvoll erwiesen. Arnold hat aber Ehrlich gegenüber eingeworfen, daß eine scharfe Trennung der Leukocyten nach der Färbbarkeit ihrer Granula nicht durchzuführen sei. Im normalen Blut finde man nicht selten in ein und demselben Leukocyten sowohl acidophile wie neutrophile Granula. — Hierdurch wird der Tatsache, daß bei gewissen Affektionen bestimmte Formen in überwiegender Menge auftreten, nichts an praktischer Bedeutung genommen. Andererseits verliert die Granulafärbung doch an biologischer Bedeutung, wenn gezeigt wird, daß die verschiedenen Granula ineinander übergehen können. Tatsächlich sind die verschiedenen Leukocytenformen sämtlich nahe miteinander verwandt: Sie haben ähnlichen Zell- und Kernbau; sie entstehen sämtlich in demselben Muttergewebe: dem Leukoblastengewebe des Knochenmarks; sie besitzen vor allem die gleichen biologischen Eigenschaften: sie zeigen amöboide Beweglichkeit; sie werden von gewissen Stoffen angelockt, von

anderen abgestoßen; sie nehmen Fremdkörper in sich auf und transportieren sie nach bestimmten Ablagerungsorten; sie treten mit eingedrungenen Bakterien in den Kampf ein und zerstören sie zum Teil; sie bilden einen Schutzwall um toxische Substanzen, insbesondere bakteriellen Ursprungs, und hemmen dadurch die diffuse Ausbreitung der Schädlichkeit bezw. die Überschwemmung des Organismus mit feindlichen Bakterien (s. Kap. IV).

Eine wichtige Frage ist die nach der Lebensfähigkeit der Leukocyten. AL. SCHMIDT hatte gefunden, daß bei der Blutgerinnung die Leukocyten eine Hauptrolle spielen, und daß in dem, aus den Gefäßen entlassenen, Blute der größte Teil derselben in kürzester Zeit zugrunde gehe. Auf Grund der Autorität AL. SCHMIDTS ist die Leichtzerstörbarkeit der Leukocyten lange Zeit gewissermaßen ein Dogma gewesen. Erst in neuerer Zeit hat man einsehen gelernt, daß, wenn auch ein Teil der Leukocyten bei der Gerinnung des Blutes zugrunde geht, der überlebende Teil eine geradezu außerordentliche Lebensenergie aufweist. Die Leukocyten bleiben auch außerhalb des Körpers noch viele Stunden aktiv, kriechen lebhaft umher, umfließen Fremdkörper, wandern zu chemischen Stoffen hin, nehmen Bakterien in sich auf und bringen sie zum Zerfall.

Die Lymphocyten. Die Lymphocyten sind von den Leukocyten scharf zu trennen. Sie zeigen jenen gegenüber erstens morphologische Unterschiede. Die Lymphocyten sind weit kleiner als die Leukocyten, ungefähr von der Größe der roten Blutkörperchen oder etwas größer. Ihr Kern liegt konzentrisch, ist rund, regelmäßig gestaltet und zeigt nie einen Zerfall in mehrere Teilstücke Das Protoplasma umgibt den Kern in schmaler Zone. Es ist nicht acidophil wie das Plasma fast sämtlicher Leukocyten; es färbt sich also nicht wie dieses bei Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Orange orange, sondern bleibt ungefärbt. Das Protoplasma der Lymphocyten zeigt schließlich keinerlei Granulationen. — Die Lymphocyten besitzen zweitens einen anderen Ursprungsort als die Leukocyten. Diese stammen aus dem Knochenmark, jene aus der Milz und den Lymphdrüsen, sowie aus den zahllosen Lymphfollikeln, die im Körper überall, insbesondere in der Darmwand, dann aber auch in Haut, Lunge etc. verbreitet sind. Die Lymphocyten zeigen schießlich ein abweichendes biologisches Verhalten; sie vollführen keine amöboiden Bewegungen, zeigen keine Chemotaxis, wirken nicht phagocytisch. Sie spielen wohl auch eine Rolle bei der Entzündung, aber eine ganz andere als die Leukocyten. Sie wandern nicht mit diesen zugleich bei dem Beginn der Entzündung aus, sondern treten erst später auf, wenn jene bereits zu verschwinden anfangen.

Wie früher erwähnt, sind bis in die neueste Zeit Lymphocyten und Leukocyten immer zusammengeworfen worden. EHRLICH hat das große Verdienst, auf die generellen Unterschiede dieser beiden Formen der weißen Blutkörperchen zuerst mit allem Nachdruck hingewiesen zu haben. Ihr verschiedenes Verhalten bei der Entzündung hat insbesondere Ribbert betont (s. Kap. IV, S. 277).

**Die Zahl der weißen Blutkörperchen.** — Bei der Zählung der weißen Blutkörperchen ist bis in die neueste Zeit fast niemals ein Unterschied zwischen Leukocyten und Lymphocyten gemacht worden. Nur bei den leukämischen Erkrankungen des Menschen ist eine solche

Scheidung zuweilen durchgeführt worden; dagegen hat man bei Untersuchungen über Vermehrung oder Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen: Hyperleukocytose und Hypoleukocytose, fast stets die Leukocyten und Lymphocyten zusammen gezählt. Für die Beurteilung der Zählungen von weißen Blutkörperchen im Kapillarblut bezw. im Blut der größeren Gefäßstämme ist dasselbe zu beachten, was über die Zählung der Erythrocyten gesagt worden ist. Bei den weißen Blutkörperchen dürfte die verschiedene Verteilung in verschiedenen Gefäßbezirken eine noch größere Rolle spielen als bei den roten Blutkörperchen, weil erstere an den Gefäßwandungen der kleinsten Gefäße leichter anhaften können als letztere. GOLDSCHEIDER und JACOB fanden tatsächlich, daß Hypoleukocytose in sehr vielen Fällen darauf beruht, daß die weißen Blutkörperchen (meist polynukleäre Leukocyten) in den Kapillaren und kleinsten Gefäßen gewisser Organe (z. B. der Lunge) aufgestapelt werden. Hyperleukocytose kann dadurch verursacht sein, daß eine plötzliche Einschwemmung von weißen Blutkörperchen aus den Keimzentren (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen und Lymphfollikeln) in die Blutbahn erfolgt. — Es sind daher alle Angaben über „Leukolyse“ und „Leukocytose“ mit Vorsicht aufzufassen. Für den Zerfall von weißen Blutkörperchen besitzen wir keine so sicheren Kriterien, wie für den Zerfall von roten Blutkörperchen. Bei erhöhtem Zerfall dürfen wir einerseits ein Anschwellen von Milz und Lymphdrüsen, andererseits eine Vermehrung der Harnsäure und der Nukleinbasen erwarten. Vermehrte Bildung von weißen Blutkörperchen dürfen wir nur dann annehmen, wenn sie sich aus einer vermehrten Anzahl von Kernteilungsfiguren in Knochenmark, bezw. Milz und Lymphdrüsen erweisen läßt.

**Die Blutplättchen.** — Über die Blutplättchen ist eine ganze Literatur entstanden. Nach einigen Forschern sollen sie ein drittes zelliges Element des Blutes — neben den roten und weißen Blutkörperchen — darstellen. Hiervon kann aber nicht die Rede sein. Wenn man ganz frisch aufgefangenes Blut von Tieren untersucht, oder das, in den Kapillaren eines durchsichtigen Gewebes strömende, Blut beobachtet, so sieht man durchaus nichts von einem weiteren zelligen Element. Dagegen sieht man „Blutplättchen“ in um so größerer Zahl, je mehr das Blut schädigenden Einflüssen ausgesetzt gewesen ist. Die Blutplättchen werden nicht immer gleichartig beschrieben. Das, was man zu Gesicht bekommt, wenn man z. B. einen Tropfen Menschenblut ohne besondere Kautelen auf dem Objektträger ausbreitet, und frisch (ohne Zusatz einer fixierenden oder färbenden Flüssigkeit) untersucht, sind kleine, blasse Scheibchen von ca. 3 $\mu$ Durchmesser, kreisrund oder auch mit zackigen Konturen. Zuweilen führen sie in ihrem Innern einige unregelmäßige Körnchen, die stärker Licht brechen. Sie zeigen nie die scharfen Konturen der Erythrocyten, auch nicht Gelbfärbung durch Hämoglobin. Mit zelligen Gebilden haben sie durchaus keine Ähnlichkeit. Sie sind entweder aus dem Blutplasma ausfallende, tröpfchenartige Gebilde oder, von den roten oder weißen Blutkörperchen sich ablösende, Kugel- oder Scheibengestalt annehmende, Partikel, die für die Pathologie Bedeutung haben können, indem ihr reichliches Vorkommen für eine Schädigung des Blutes spricht.

**Die Gerinnung des Blutes.** — Das Blut gerinnt, sowie es aus den Gefäßen heraustritt, — unter gewissen Bedingungen aber auch innerhalb der Gefäße. Es ist durchaus nicht ausgemacht, ob die Gerinnung innerhalb der Gefäße in genau derselben Weise erfolgt, wie außerhalb derselben. Über das Wesen der Blutgerinnung sind wir trotz der vielen, auf diesen Punkt gerichteten, Untersuchungen noch durchaus nicht im klaren. Wir wissen, daß, falls Gerinnung eintreten soll, drei verschiedene Substanzen zugegen sein müssen: Fibrinogen, Fibrinferment und anorganische Salze, insbesondere Kalksalze. AL. SCHMIDT hatte gelehrt, daß, abgesehen von den Salzen, stets drei Substanzen zusammenwirken müßten: Fibrinogen, Paraglobulin und Fibrinferment. Nach HAMMARSTEN ist aber das Paraglobulin zur Bildung eines Gerinnsels nicht notwendig. Wenn man Blut in gesättigter Magnesiumsulfatlösung auffängt, so bleibt es dauernd ungeronnen. Man kann die Blutkörperchen absetzen lassen oder abzentrifugiren und erhält so das, mit der Salzlösung gemischte, Plasma, sogenanntes Salzplasma. Fügt man zu dem Salzplasma ein gleiches Volumen gesättigter Chlornatriumlösung, so fällt ein Eiweißkörper, das Fibrinogen aus, das in verdünnter Kochsalzlösung löslich ist, und dessen Lösung an sich nicht gerinnt. Fügt man aber einer Fibrinogenlösung Fibrinferment oder eine fibrinfermenthaltige Flüssigkeit zu (defibriniertes Blut, bezw. Serum aus solchem Blut enthält stets Fibrinferment), so tritt Gerinnung ein: es erfolgt Ausscheidung von festem, faserförmigem Fibrin.

Das Fibrinferment kann man auf folgende Weise erhalten: Man läßt Serum, das man durch freiwilliges Gerinnenlassen einer größeren Menge Blutes erhalten hat, in die zehnfache Menge Alkohol eintropfen. Den entstehenden Niederschlag sammelt man auf einem Filter, trocknet und zerreibt ihn dann mit Wasser: die gefällten Eiweißkörper bleiben ungelöst, das mitgerissene Fibrinferment geht in Lösung. Durch Eintropfenlassen der filtrierten Lösung in Alkohol wird es wieder gefällt; durch mehrmaliges Fällen und Wiederauflösen kann man das Fibrinferment relativ rein erhalten.

Das Fibrin kann man auf folgende Weise quantitativ darstellen. Man sammelt die Gerinnsel von, durch Schlagen defibriniertem, Blute auf einem Filter, wäscht lange mit destilliertem Wasser, darauf mit Alkohol und zuletzt mit Äther aus, trocknet und wägt. Wiewohl die Gerinnselbildungen sehr voluminös sein können, beträgt das Fibrin dem Gewichte nach doch nur 0,1 bis 0,3 Proz. der Blutmasse.

Gerinnselbildung erfolgt nur, wenn lösliche Kalksalze zugegen sind. Wenn Blut mit einer Lösung von Kaliumoxalat gemischt wird, oder wenn zu frisch aufgefangenem Blut fein gepulvertes Oxalat zugesetzt wird, so werden die, im Plasma des Blutes enthaltenen, Kalksalze ausgefällt: derartiges Blut bleibt dauernd ungeronnen. Man hat angenommen, daß das Fibrin eine Calciumverbindung des Fibrinogens sei. Dies ist aber nach HAMMARSTEN nicht richtig. Das Fibrin kann allerdings nie ganz kalkfrei erhalten werden, es ist aber nicht reicher an Kalk als das Fibrinogen, und man darf daher nicht schließen, daß letzteres bei seiner Umwandlung in Fibrin Kalk aufnimmt. — Die Kalksalze scheinen für die Bildung des Fibrinfermentes in irgend einer Weise notwendig zu sein. Wenn man fertiges Fibrinferment zu einer Fibrinogenlösung zusetzt, so gerinnt letztere auch dann, wenn die Kalksalze durch Zusatz von Kaliumoxalat aus ihr entfernt sind.

Die durch Fermente bewirkten Umsetzungen sind bekanntlich im allgemeinen hydrolytische Spaltungen; d. h. die Umsetzung erfolgt derart, daß die betreffende Substanz unter Wasseraufnahme in zwei neue Substanzen gespalten wird. Das Fibrinogen wird durch das Fibrinferment zerlegt in das unlösliche Fibrin, das die Hauptmasse darstellt, und einen Eiweißkörper, der in Lösung bleibt und der in nur geringer Menge gebildet wird.

Die Blutgerinnung bleibt aus, wenn man Blut durch eine gefettete Kanüle in einem mit Fett überzogenen Glase unter Öl auffängt; ja es gerinnt nicht, wenn es in einem solchen Glase mit einem eingefetteten Glasstabe geschlagen wird. Die Ursache, daß unter solchen Umständen Gerinnung nicht erfolgt, liegt darin, daß das Blut durch das Öl vor der Berührung mit der Wand des Gefäßes geschützt wird. Es tritt sofort Gerinnung ein, wenn man kleine feste Körperchen in das Blut bringt, oder wenn man das Blut mit einem nicht gefetteten Glasstabe schlägt.

In den Gefäßen des lebenden Tieres gerinnt das Blut unter normalen Verhältnissen nicht. In der doppelt abgebundenen Vene eines Säugetieres bleibt das Blut sehr lange ungeronnen. Gerinnung innerhalb eines Gefäßes tritt aber ein, wenn die Gefäßwand — durch mechanische Insulte, durch Verätzung, durch Entzündung, durch Verkalkung — verändert ist. Es entstehen dadurch Thrombosen, die je nach Größe und Sitz zu den schwersten Störungen Anlaß geben können. Durch Gifte werden direkt (abgesehen von den Ätzgiften) wohl nur sehr selten Veränderungen an der Gefäßwand herbeigeführt, die zu vermehrter Adhäsion und zu Gerinnung des Blutes führen (wenigstens kaum bei akuten Vergiftungen). Gerinnungen können aber bei intakter Gefäßwand eintreten, wenn die Gerinnbarkeit des Blutes hochgradig gesteigert ist. Die Gerinnbarkeit des Blutes innerhalb der Gefäße kann durch sehr verschiedene Einflüsse geändert werden. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird aufgehoben, wenn man Pepton bezw. Albumosen oder das Extrakt der Köpfe von Blutegeln intravenös einspritzt. Das Blut wird ferner gerinnungsunfähig, wenn es von den Organen der Bauchhöhle abgesperrt wird, wenn es also nur durch Kopf und Extremitäten und Lungen zirkuliert. Aus Leukocyten, Lymphocyten, Thymuszellen und anderen Körperzellen sind Substanzen zweierlei Art isoliert, von denen die einen gerinnungshemmend, die anderen gerinnungsbeschleunigend wirken. — Gerinnungen in den Gefäßen des lebenden Tieres kann man hervorrufen, wenn man Tieren reichliche Mengen von Fibrinferment, oder Stromata von roten Blutkörperchen, oder in Wasser gelöste bezw. gequollene Leukocyten, Lymphocyten etc. intravenös injiziert. Auch das Gift gewisser Tiere und Pflanzen (Schlangengift, Phallin, Abrin) vermag, intravenös injiziert, Gerinnungen hervorzurufen. — Wenn Gerinnungen in den Gefäßen stattgefunden haben, findet man häufig das Blut nach dem Tode ungerinnbar oder schwer gerinnbar.

Wieweit bei Vergiftungen vom Magendarmkanal oder vom subkutanen Gewebe aus Gerinnungen innerhalb von Gefäßen vorkommen, ist durchaus nicht sichergestellt. Berichten über Gerinnungen in den Gefäßen des lebenden Tieres wird man immer mit kritischem Auge gegenüberstehen müssen. Die Zeit, die bis zur Vornahme der Sektion vergeht, selbst wenn dieselbe unmittelbar nach dem Tode stattfindet, wird genügen, um bei gesteigerter Gerinnbarkeit in den großen Venen, den Herzohren, den Vorhöfen Gerinnungen entstehen zu lassen. Will man

Gerinnungen in den großen Gefäßen einwandfrei nachweisen, so wird man das (narkotisierte) Tier mit der größten Raschheit vivisezieren und die Gefäße, in denen man Gerinnungen vermutet, mit der größten Eile aufsuchen müssen. — Zum Nachweis von Gerinnungen in kleineren Gefäßen hat FILEHNE eine Methode der vitalen Färbung angegeben. Man läßt von der Vena jugularis her unter mäßigem Druck eine Lösung von Indigkarmin (das an sich für den Organismus ganz indifferent ist) in 37—40° warmer 0,9% Kochsalzlösung einfließen, öffnet nach einiger Zeit die eine Carotis, oder besser eine Schenkelarterie, und läßt das Tier unter beständigem Nachströmen der Farbflüssigkeit verbluten. Es empfiehlt sich sehr, das Tier stark zu morphinisieren: es fehlen dann (weil das Atemzentrum betäubt ist) die Erstickungskrämpfe, die Störungen in der Blutverteilung wie auch Gefäßzerreißungen nach sich ziehen können. Bei Tieren, bei denen nirgends Verlegungen der Gefäßbahnen vorhanden sind, werden alle Organe und Gewebe gleichmäßig gefärbt. (Vollständige Verlegungen durch Gefäßkrampf kommen, wie Kontrolluntersuchungen zeigten, nicht vor: selbst bei andauernder Splanchnicusreizung waren doch alle Teile des Splanchnicusgebietes gleichmäßig gefärbt.) Finden sich in einem Organ Verlegungen von Gefäßen, so werden die hinter dem Hindernis befindlichen Teile keine Farbflüssigkeit erhalten, und sich scharf aus der gefärbten Umgebung herausheben, falls nicht der betreffende Abschnitt dennoch durch kollaterale Bahnen Farblösung von den benachbarten Gefäßen her zugeführt erhält. Man erhält nun bei einer Menge Blutgiften, sowie verschiedenen anderen Giften (Arsen, Sublimat etc.) ungleichmäßige Färbung (helle Flecken in tief dunkelblauem Grunde) insbesondere im Magen, Darm (namentlich beim Hunde, weniger beim Kaninchen), ferner in der Lunge, deren Oberfläche marmoriert erscheint, und (selten) in der Niere, deren Oberfläche Marmorierung, deren Längsschnitt helle Keile in dunkelblau gefärbter Umgebung zeigen kann. Die Leber zeigt stets gleichmäßige, und zwar sehr geringgradige Färbung, weil durch die lebhaften Reduktionsvorgänge in den Leberzellen das Indigblau rasch und vollständig zu Indigweiß reduziert wird. Bei längerem Liegen wird die Oberfläche bezw. der Querschnitt der Leber allmählich (durch Oxydation) blau gefärbt. Man kann daher die Methode der intravitalen Indigkarminfärbung auch zur Beurteilung der Oxydations- bezw. Reduktionskraft der verschiedenen Gewebe benutzen*). Daß das Auftreten ungefärbter Stellen im Magen und Darm auf Verlegung von Gefäßen durch Thrombosen beruht, ist wohl sicher. Solche Thrombosen sind von mir bei Kaninchen und Hund (bei Vergiftung mit Phenylhydrazin und anderen Giften) mikroskopisch nachgewiesen worden. Im Magen und Darm treten auch die typischen Folgen der Gefäßverlegung in die Erscheinung. Hinter der verstopften Arterie tritt Stillstand der Zirkulation in dem zugehörigen Kapillargebiet ein. Dann werden von den benachbarten Kapillaren und Venen her rote Blutkörperchen in das stagnierende Kapillargebiet eingepreßt und dasselbe mit Blut überfüllt. Die mangelnde Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen schädigt die Gefäßwände; zahllose rote Blutkörperchen treten durch sie hindurch und überschwemmen das Gewebe, das allmählich abstirbt: „hämorrhagischer Infarkt". In der Magenwand vom Kaninchen beobachtet man bei sehr zahlreichen Giften derartige Infarkte, sowie aus ihnen entstehende Geschwüre mit

*) Vergl. EHRLICH: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.

hämorrhagischem Grunde. Sie sind kreisrund und besitzen scharf abgesetzte Ränder, ähneln also durchaus dem runden Magengeschwür des Menschen. Jedoch besteht der sehr wesentliche Unterschied, daß das letztere sehr geringe, die experimentell hervorgerufenen runden Magengeschwüre des Kaninchens sehr große Heilungstendenz zeigen. — In der Lunge muß man wohl auch bei Marmorierung der Oberfläche Verlegung durch Thrombosierung annehmen, wiewohl Gerinnungen in den Gefäßen hier mikroskopisch noch nicht nachgewiesen sind. Wohl aber kommen zuweilen bei den genannten Giften Infarcierungen in der Lunge durch Blutung per rhexin oder per diapedesin vor. Unklar sind die Verhältnisse bei der Niere: Infarktbildungen, die nach Thrombosierung eines Astes der Nierenarterie gerade in der Niere so typisch beobachtet werden, sind bei den Blutgiften und metallischen Giften, die intravitale Gerinnungen machen sollen, meines Wissens nicht (wenigstens nicht bei Tierexperimenten) beschrieben worden.

Die Transspiration des Blutes. — Als Transspiration bezeichnet man die Bewegung des Blutes durch enge, kapillare Röhren. Für die Strömung von homogenen, die Wand benetzenden, Flüssigkeiten durch Kapillaren hat Poiseuille bekanntlich das Gesetz aufgestellt:

$$Q = k \cdot \frac{p_1 - p_2}{l} \cdot r^4 \cdot t$$

Q ist die ausströmende Flüssigkeitsmenge
$p_1$ der am Anfang der Kapillarröhre herrschende hydraulische Druck
$p_2$ „ „ Ende „ „ „ „
l die Länge der Röhre
r der Halbmesser der Röhre
t die Zeit
k ist eine Konstante.

Es ist also die ausströmende Flüssigkeitsmenge proportional der Druckhöhe, der Zeit und der vierten Potenz des Durchmessers der Röhre — der Länge der Röhre umgekehrt proportional.

Die Lehre von der Flüssigkeitsbewegung in Kapillaren baut sich auf der Vorstellung auf, daß die äußerste, der Kapillarwand anliegende (und diese benetzende) Flüssigkeitsschicht die Bewegung Null, der zentrale Flüssigkeitsfaden die größte Geschwindigkeit habe, und daß die einzelnen Flüssigkeitsröhren mit, nach dem Zentrum zu wachsender, Geschwindigkeit sich aneinander verschieben. Das Blut ist nun keine homogene Flüssigkeit, sondern eine Flüssigkeit, in welcher unzählige kleine, scheibenförmige Körperchen, die roten Blutkörperchen, suspendiert sind. In den kleinen Arterien strömt das Blut so, daß die Blutkörperchen die mittleren drei Fünftel des Querschnittes einnehmen, und daß die beiden äußeren Fünftel von Blutkörperchen (wenigstens von roten Blutkörperchen) ganz frei sind. Diese blutkörperchenfreie Schicht bezeichnet man als „Poiseuilleschen Raum". In den Kapillaren fehlt der Poiseuillesche Raum, die Blutkörperchen passieren die Haarröhrchen (die beim Menschen einen Durchmesser von ca. 0,07 bis 0,013 mm, eine Länge von ca. 0,2 mm haben sollen), bald in der Achse des Flüssigkeitsstromes frei schwimmend, bald an der Wand der Kapillare dahinrollend. Die Kapillaren, an denen die Poiseuilleschen Gesetze geprüft wurden, hatten 0,1 — 0,5 mm Durchmesser. Es fragt sich, ob die, für homogene Flüssigkeiten gefundenen, Gesetze auch für die Strömungen von Suspensionen kleinster Körperchen durch enge

Röhren gelten. Hierüber konnte nur das Experiment entscheiden. Derartige Versuche sind von HARO und EWALD, in neuerer Zeit von LEWY und HÜRTHLE ausgeführt worden.

Bei physikalischen Versuchen über Transspiration wird gewöhnlich die Geschwindigkeit gemessen, mit der eine genau abgemessene Flüssigkeitsmenge, z. B. die, in der Glaskugel K zwischen den Marken m und m′ enthaltene, Menge (s. Figur 17) durch die senkrechte Kapillare c ausfließt. Für das Blut, in welchem die Blutkörperchen wegen ihrer größeren Schwere leicht sedimentieren, ist geeigneter ein wagerechtes Ausflußrohr. Es wird ferner nicht die Zeit, in welcher ein bestimmtes Volumen ausfließt, gemessen, sondern die Flüssigkeitsmenge, die in einer bestimmten Zeit unter bestimmtem Druck durch die Kapillare fließt. Die Anordnung für einen derartigen Versuch zeigt Figur 18. G ist ein großer Glas-

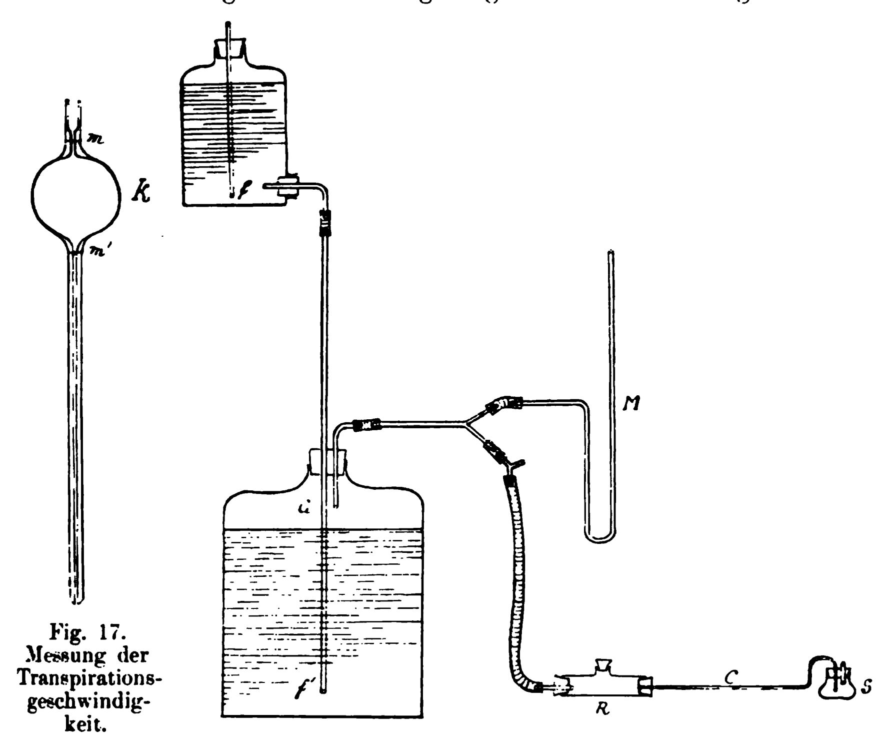



Fig. 17. Messung der Transpirationsgeschwindigkeit.

Fig. 18. Apparat zur Messung der Transpirationsgeschwindigkeit des Blutes.

ballon, in welchem durch die Flüssigkeitssäule f f′ ein Druck von beispielsweise 135 cm Wasser = 100 mm Hg erzeugt wird. Der Inhalt des Glaskolbens G ist ein sehr bedeutender, so daß durch eine kleine Vergrößerung des Volumens in der, an G angeschlossenen, Leitung der Druck nicht merklich verändert wird. Der Druck wird durch das Manometer M gemessen. Das Druckgefäß steht durch Glasrohr und Kautschukschlauch mit dem horizontalen Blutrezipienten R in Verbindung. In den Rezipienten R ist eine horizontale Glaskapillare C von bestimmter Länge und gleichmäßigem Querschnitt eingefügt, die in dem Sammelgefäß S endet. Wählt man die Länge und den Querschnitt der Kapillare so, daß die Flüssigkeit aus dem Ende der Kapillare nicht in geschlossenem Strahle, sondern tropfenweise ausströmt, so wird der hydrostatische Druck

am Ende der Kapillare $r_1 = 0$, und der Faktor $r_2 - r_1$ wird $= r_2$; d. h. man hat nur den, auf den Beginn der Kapillare einwirkenden, Druck zu berücksichtigen. Eine derartige Versuchsanordnung benutzte LEWY. Er fand dabei z. B. für defibriniertes Hundeblut bei Benutzung einer Kapillare von 309,8 mm Länge und 0,373 mm Halbmesser

bei 58,5 mm Hg Druck in 28,75 Sek. 6982,4 mg ausströmendes Blut
„ 14,75 „ „ „ „ 55,9 „ 3599,2 „ „ „
„ 10,85 „ „ „ „ 38,6 „ 1779,6 „ „ „

Daraus ergibt sich, daß die ausströmende Blutmenge direkt proportional dem Drucke ist.

Aus anderen Beobachtungsreihen ergab sich:

Die ausströmende Blutmenge ist umgekehrt proportional der Röhrenlänge.

Die ausströmende Blutmenge ist direkt proportional der vierten Potenz des Röhrenhalbmessers.

Aus diesen Versuchen ersehen wir: Die POISEUILLEsche Formel hat auch Gültigkeit für Blut — solange keine Sedimentation erfolgt. Um Sedimentation zu verhüten, muß bei den Versuchen möglichst rasch gearbeitet werden.

Untersucht man nun mittels der gleichen Kapillarröhre bei gleichem Druck, gleicher Temperatur und gleicher Zeit die ausströmende Menge 1. von Blut, 2. von destilliertem Wasser, so hat man damit das Verhältnis der inneren Reibung der beiden Flüssigkeiten. Die innere Reibung des destillierten Wassers gleich 1 gesetzt, ist sie für defibriniertes Hundeblut nach LEWY = 3,5.

In einer Anzahl Arbeiten ist die Transspirationsgeschwindigkeit für menschliches und tierisches Blut sehr exakt bestimmt worden. Es sind ferner eine Anzahl Bestimmungen über die innere Reibung des Blutes bei Krankheiten ausgeführt worden. Es liegt auf der Hand, daß in gewissen Fällen solche Bestimmungen von der größten Wichtigkeit sein können. Wenn die innere Reibung des Blutes zunimmt, wird dem Herzen eine größere Arbeit zugemutet, und zwar beiden Herzhälften gleichmäßig. Bekanntlich hat man für die Hypertrophie des Herzens bei Nephritis eine ausreichende Erklärung noch nicht finden können. Es hypertrophieren bei Nephritis im allgemeinen beide Ventrikel. Man wird also nach einer Ursache suchen müssen, die sich im großen wie im kleinen Kreislauf gleichmäßig geltend macht. Eine solche wäre vermehrte Reibung des Blutes. Daher sind Untersuchungen über die Transspiration des Blutes gerade bei Nephritis von großer Wichtigkeit. Bisher ist erst eine kleine Anzahl solcher Bestimmungen, diese allerdings mit großer Genauigkeit, ausgeführt worden. Ein bestimmter Schluß läßt sich aus ihnen nicht ziehen: man hat die Reibung des Blutes bei verschiedenen Nephritisfällen bald vermehrt, bald vermindert gefunden (letzteres, wenn Hydrämie vorhanden war). Es ist klar, daß man die Verhältnisse erst übersehen kann, wenn eine sehr große Anzahl von Bestimmungen vorliegt, und solche in den verschiedenen Stadien der Krankheit (insbesondere im Beginn der Herzhypertrophie) ausgeführt worden sind.

Für pharmakologisch-toxikologische Zwecke ist die Transspirationsgeschwindigkeit des Blutes meines Wissens noch nicht untersucht worden. Es ist aber selbstverständlich, daß auch hier derartige Untersuchungen von großer Bedeutung sein können.

Chemie des Blutes. — Die chemische Untersuchung des Blutes hat zu berücksichtigen:

1. Das spezifische Gewicht des Blutes. Das spezifische Gewicht geht der Konzentration parallel. Bei dem Gesamtblut wird es wesentlich von der Zahl der roten Blutkörperchen bedingt sein. Es muß daher sowohl das spezifische Gewicht des Gesamtblutes wie des Plasmas bezw. Serums gemessen werden. Die Bestimmung erfolgt nach den üblichen physikalischen Methoden, z. B. mittels Pyknometers.

2. Die Trockensubstanz wird bestimmt, indem man eine genau abgemessene Menge Blut über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz eintrocknen läßt. Dies dauert zwei bis drei Tage. Man kann die Eintrocknung auch durch Erwärmen auf 50—60° C. herbeiführen; jedoch ist diese Methode nicht einwandfrei. Die Trockensubstanz ist für das Gesamtblut wie für das Plasma bezw. Serum zu bestimmen.

2. Der Aschegehalt des Blutes wird ermittelt, indem man eine gewogene Menge Blut im Platintiegel bei 100° trocknet und dann vorsichtig verascht. Auch hier ist der Aschegehalt von Plasma und Gesamtblut gesondert zu bestimmen. — Die quantitative Analyse gibt die Menge der Basen sowie der Säuren in der Blutasche, aber nicht ihre gegenseitige Bindung, geschweige denn ihre Verteilung im genuinen Blute an. Die chemische Analyse wird wirksam ergänzt durch die physikalisch-chemische „osmotische" Analyse des Blutes (vergl. Kapitel I).

4. Der Eiweißgehalt des Blutes bezw. Blutplasmas wird nach den Methoden der physiologischen Chemie bestimmt. Der Gesamtstickstoffgehalt (der dem Eiweißgehalt nicht genau parallel zu setzen ist, da das Blut ja neben Eiweiß N-haltige Extraktivstoffe enthält) wird nach Kjeldahl ermittelt.

5. Auf Extraktivstoffe, Harnstoff, Harnsäure, Zucker etc. ist nach den speziellen Methoden der chemischen Analyse zu untersuchen.

6. Sehr wichtig ist die Ermittelung des Hämoglobingehaltes, sowie des Gehaltes an Sauerstoff und Kohlensäure. Über den Blutfarbstoff wird im nächsten Abschnitt, über die Blutgase in dem Kapitel Atmung eingehend gehandelt werden.

7. Wie Untersuchungen der neuesten Zeit gezeigt haben, enthält das Blut spontan, oder bildet unter der Einwirkung gewisser Stoffe Blutkörperchen auflösende, Blutkörperchen verklebende, Bakterien abtötende und Gifte neutralisierende Substanzen: Hämolysine, Agglutinine, Alexine und Antitoxine. Über diese hochwichtigen Gegenstände wird in dem letzten Kapitel dieses Werkes ausführlich gesprochen werden.

8. Eine besondere Erörterung erheischt die Alkalescenz des Blutes. Das Blut enthält $Na_2CO_3$ und $Na_2HPO_4$ und reagiert daher gegen Lakmus alkalisch. Der Grad der Alkaleszenz wird wie bei jeder Basizitätsbestimmung durch Titrierung mit einer Säure (am besten $^1/_{25}$ Normal-Weinsäure) ermittelt. Die Basen des Blutes sind teils in dem Plasma, teils in den Blutkörperchen enthalten. Die Basen der Blutkörperchen kommen erst zur Wirkung, wenn die letzteren gelöst werden. Bei der früher üblichen Methode: Vermischung des Blutes mit gesättigter Glaubersalzlösung und Titrierung mit Weinsäure, geschah die Auflösung während der Titrierung nur teilweise und inkonstant. Löwy hat daher mit Recht gefordert, die Titrierung des Blutes nach der Auflösung der Blutkörperchen in $^1/_{10}$% oxalsaurem Natrium (das zugleich die Gerinnung verhindert) vorzunehmen. Der Alkaligehalt des frischen, nicht de-

fibrinierten Blutes beträgt nach Löwy, auf $Na_2CO_3$ berechnet, beim Hund 4,93, beim Menschen 5,95 Promille.

Die Alkalien des Blutes haben die Aufgabe, Säuren zu binden, und zwar in erster Linie die, durch die Lebenstätigkeit der Zellen entstehende, Kohlensäure, daneben die, bei der Muskeltätigkeit gebildete, Milchsäure, sowie eventuell (bei abnorm verlaufendem Stoffwechsel) gebildete, organische Säuren (Acetessigsäure, Isobuttersäure). Die Fähigkeit des Blutes, Kohlensäure aufzunehmen, ist im wesentlichen von seinem Gehalt an Basen abhängig: daher ist der $CO_2$-Gehalt des Blutes zugleich ein Maßstab für seine Alkaleszenz. Ein gewisser Alkaleszenzgrad des Blutes ist für den Fortbestand des Lebens unerläßlich. Das Leben erlischt, wenn das Blut neutrale Reaktion zu erreichen droht (vergl. das Kapitel über Stoffwechsel). Durch Zufuhr von Säuren in nicht ätzenden Konzentrationen kann der Tod der Versuchstiere herbeigeführt werden. Dabei sinkt bei Pflanzenfressern der Gehalt des Blutes (und des Gesamtorganismus) an fixen Alkalien, und entsprechend nimmt der $CO_2$-Gehalt des Blutes ab. — Das venöse Blut des Menschen hat einen $CO_2$-Gehalt von ca. 33,3 Volumprozent (Kraus). Der $CO_2$-Gehalt des Blutes wird, außer durch direkte Säurezufuhr, durch verschiedene andere Einflüsse herabgesetzt, so bei Diabetes (durch reichliche Bildung organischer Säuren), bei Leukämie, bei Krebs, bei septischen Fiebern, lauter Prozessen, bei denen ein toxischer Gewebszerfall anzunehmen ist. Auch bei einer Anzahl von Vergiftungen ist die Alkaleszenz bezw. der $CO_2$-Gehalt des Blutes herabgesetzt, und zwar wiederum bei solchen, die einen gesteigerten Gewebszerfall bedingen.

Das Blut enthält eine Anzahl Salze, die noch ungesättigte Säuregruppen aufweisen ($NaHCO_3$, $Na_2HPO_4$ etc.). Aus diesem Grunde reagiert das Blut, trotz der alkalischen Reaktion gegen Lakmus, gegen gewisse Indikatoren (z. B. gegen Phenolphthalein) sauer. Auch die Eiweißkörper enthalten basenbindende Gruppen. Das Vermögen des Blutes, Basen zu binden, hat Kraus als „Basenkapazität" bezeichnet. Bei den Zuständen, in denen die Kohlensäure des Blutes vermindert ist, zeigt sich gleichzeitig die Basenkapazität vermehrt. Dies deutet darauf hin, daß jene Zustände (z. B. das Koma des, massenhaft Acetessigsäure bezw. Isobuttersäure ausscheidenden, Diabetikers) als „Säurevergiftung" aufzufassen sind.

**Der Blutfarbstoff.** Das Blut der Wirbeltiere vermag seiner Aufgabe, den Sauerstoff der Umgebung (Luft, Wasser) auf die Körperzellen zu übertragen, nachzukommen durch seinen Gehalt an Hämoglobin. Nur der Amphioxus unter den Wirbeltieren besitzt farbloses Blut. Das Hämoglobin ist an die roten Blutkörperchen gebunden. Es macht weitaus den größten Teil derselben aus: die Trockensubstanz der Erythrocyten besteht zu 87—95 Proz. aus Hämoglobin. Das Stroma beträgt also nur 5—13 Proz. des Trockengewichtes. In feuchten Erythrocyten beträgt das Hämoglobin ca. 40 Proz. Das Gesamtblut enthält ca. 14 Proz. an Hämoglobin. Das Hämoglobin ist ein Proteid (d. h. eine Verbindung von Eiweiß mit einem zweiten Körper): ein basischer Eiweißkörper, das Histon, ist mit einem Farbstoff, dem Hämochromogen, gepaart. Das Histon macht ca. 96 Teile, das Hämochromogen 4 Teile des Hämoglobins aus. Das Hämoglobin ist, wiewohl es als Eiweißkörper ein Kolloid darstellt, krystallisationsfähig; es krystallisiert beim Stehenlassen von Lösungen

aus, und zwar bei allen Säugetierarten im rhombischen System, nur beim Eichhörnchen im hexagonalen System. Das Hämoglobin hat als Eiweißkörper ein sehr großes Molekül. Seine Formel ist nach HÜFNER für Hundeblut $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$; sein Molekulargewicht 14129. Das Hundeblut-Hämoglobin hat auf 1 Atom Fe 2 Atome S, das Pferdehämoglobin 2 Atome S. Das Hämoglobin bildet mit Sauerstoff eine lockere Verbindung: Oxyhämoglobin. Im Oxyhämoglobin kommt auf ein Molekül Hämoglobin ein Molekül Sauerstoff, also auf 1 Atom Fe 2 Atome O. 1 g Hämoglobin vermag demnach 1,34 ccm Sauerstoff aufzunehmen.

Der Farbstoff des Hämoglobins, das Hämochromogen, geht bei der Abspaltung aus dem Hämoglobin durch Sauerstoffaufnahme sogleich in Hämatin über. Hämatin hat nach NENCKI die Formel $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$. Hämin ist die salzsaure Verbindung des Anhydrides des Hämatins, $C_{32}H_{30}N_4FeO_3$.

Das Hämatin wird durch Schwefelsäure unter Abgabe von Eisen und Aufnahme von Wasser in einen eisenfreien Farbstoff, das Hämatoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, umgewandelt.

Ein weiterer Abkömmling des Hämoglobins ist das Hämatoidin. Es entsteht aus dem Hämatin (ähnlich wie das Hämatoporphyrin) durch Abgabe von Eisen und Aufnahme von Wasser. Es ist eisenfrei und hat die Formel $C_{32}H_{36}N_4O_6$. Es ist wahrscheinlich identisch mit dem Gallenfarbstoff Bilirubin.

Das Oxyhämoglobin, O-Hb, ist die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins oder „reduzierten Hämoglobins", Hb. Das Hb unterscheidet sich von dem O-Hb dadurch, daß es in Wasser leichter löslich ist und schwieriger krystallisiert, die Krystalle des Hämoglobins sind dunkler, mehr purpurfarbig bis violett, als die Oxyhämoglobinkrystalle, ebenso sind auch die Lösungen des ersteren dunkler als die des letzteren. Eine wässerige Hb-Lösung ist in dünner Schicht grünlich, in dickerer rot, und zwar karmoisinrot; die O-Hb-Lösungen sind stets hellrot, welche Dicke sie auch haben mögen.

Die Lösungen des Hb und des O-Hb zeigen schließlich wesentliche Unterschiede in ihren Absorptionsspektren (s. Tafel IV). In passender Verdünnung zeigt eine O-Hb-Lösung zwei scharf begrenzte Absorptionsstreifen $\alpha$ und $\beta$ zwischen den Linien D und E des Sonnenspektrums. Bei schwächerer Konzentration verschwindet zuerst der Streifen $\beta$. Je konzentrierter die Lösung ist, um so breiter werden die Streifen, bis sie endlich zusammenfließen, wobei gleichzeitig die blauen und violetten Teile des Spektrums immer mehr verdunkelt werden. — Das reduzierte Hämoglobin zeigt einen einzigen breiten Streifen zwischen D und E, näher an der Linie D.

Aus dem Oxyhämoglobin, und zwar aus dessen chromogenem Anteil, wird bei Gegenwart von Sauerstoff Hämatin abgespalten. Das Hämatin ist prozentisch reicher an Eisen als das Hämoglobin (es hat naturgemäß ein weit kleineres Molekül als das Proteid Hämoglobin); dagegen ist es frei von Schwefel. Die Abspaltung kann sowohl durch Säuren wie durch Alkalien erfolgen. Hämatin bildet sich daher im Magen unter der Einwirkung von Salzsäure bei Genuß von Blutwurst, rohem Fleich, Leber und anderen bluthaltigen Organen. Ebenso wird in den Magen ergossenes Blut in Hämatin verwandelt. Hämatin entsteht ferner bei Anätzung durch Säuren oder Alkalien aus dem Hb des, in den Gefäßen enthaltenen oder aus denselben ausgetretenen, Blutes. Je nach der Entstehung unterscheiden wir ein alkalisches und ein saures

Hämatin. Beide besitzen braune Farbe; ihre Lösungen aber zeigen verschiedene Spektren. Bei neutraler Reaktion ist das Hämatin in Wasser nicht löslich. Das Spektrum des sauren Hämatins zeigt ein schmales Absorptionsband im Rot. Dasselbe hat eine ganz ähnliche Lage wie das des Methämoglobins: daher können diese beiden Spektren leicht miteinander verwechselt werden. Das alkalische Hämatin zeigt einen Absorptionsstreifen im Gelbgrün, nahe an D, aber zum größten Teile links von D gelegen. Außerdem ist bei dem sauren wie bei dem alkalischen Hämatın das violette Ende des Spektrums verdunkelt.

Aus dem Hämoglobin, bezw. dessen chromogenem Anteil, entsteht nur bei Sauerstoffanwesenheit Hämatin. Das Hämatin kann man durch reduzierende Mittel in das Hämochromogen zurückverwandeln. „Reduziertes Hämatin“ (Stokes) und „Hämochromogen“ (Hoppe-Seyler) sind daher identisch. Im Organismus vermag sich das Hämochromogen im Darmkanal unter der Einwirkung von reduzierenden Organismen aus Hämatin zu bilden. Das Hämochromogen läßt sich aus Hämoglobin (und aus Methämoglobin) durch Erhitzen mit Natronlauge abspalten. Dies geschieht z. B. bei der Hellerschen Probe auf Blut im Harn. Das Hämochromogen hat eine schön-rote Farbe und ein zweistreifiges Absorptionsspektrum. Die Absorptionsstreifen des Hämochromogens sind bei gleicher Konzentration des Farbstoffes weit deutlicher als die des Hämatins. Man kann daher einen etwa entstehenden Zweifel, ob Hämatin in einer Flüssigkeit vorhanden ist oder nicht, dadurch lösen, daß man der Flüssigkeit ein Reduktionsmittel (altes Schwefelammonium) zusetzt. War Hämatin vorhanden, so tritt, selbst wenn z. B. das schmale Absorptionsband des sauren Hämatins im Rot nicht sichtbar war, auf Zusatz von Schwefelammonium sofort das charakteristische Spektrum des reduzierten Hämatins oder Hämochromogens hervor: da, wo die erste Oxyhämoglobinlinie aufhört, erkennt man eine tiefdunkle, je nach der vorhandenen Hämatinmenge verschieden breite Absorptionslinie mit scharfen Rändern, und rechts davon eine leicht schattige Absorption, die in verdünnten Lösungen schwer zu erkennen ist*).

Das Hämatin verbindet sich bei gewissen Behandlungsmethoden mit den Halogenwasserstoffsäuren zu esterartigen Verbindungen, den sogenannten Häminen. Es gibt ein ClH-Hämin, BrH-Hämin, IH-Hämin**). Die Bildung von ClH-Hämin benutzt man bekanntlich zum Nachweis von Blut in alten Blutresten (Teichmannsche Blutprobe): man setzt wasserfreie Essigsäure und etwas Chlornatrium zu; es bilden sich die charakteristischen Häminkrystalle. Dieselben erscheinen als mikroskopisch kleine, rhombische Täfelchen, Bälkchen oder Stäbchen; häufig haben sie die Form von Hanfkörnern, Weberschiffchen oder Paragraphenzeichen. Sie sind pleochromatisch: bei auffallendem Lichte blauschwarz, stahlartig glänzend, bei durchfallendem Lichte mahagonibraun; ferner sind sie doppeltbrechend.

Hämatoporphyrin, ein eisenfreier Abkömmling des Blutfarbstoffes, findet sich spurweise im normalen Harne des Menschen. In vermehrter Menge tritt es nach reichlichem Blutgenuß, oder im Gefolge von Magen- oder Darmblutungen, im Harne auf. Nach längerer Darreichung von Sulfonal oder Trional geht es so reichlich in den Harn über, daß

*) Vergl. Lewin: Die spektroskopische Blutuntersuchung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, Nr. 14.

**) Vergl. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen. II. Aufl. Stuttgart 1902. Bd. I. S. 99.

derselbe rotweinartig gefärbt sein kann. Von anderen Vergiftungen soll namentlich chronische Bleivergiftung (und Morphinvergiftung?) zu Hämatoporphyrinurie führen können. — Das Hämatoporphyrin hat sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung eine schön-rote Farbe. Die Spektren dieser Lösungen sind außerordentlich charakteristisch, so daß der spektroskopische Nachweis von Hämatoporphyrin vielleicht als das empfindlichste Reagens auf Blut zu gebrauchen ist (LEWIN).

Das saure Hämatoporphyrin weist drei Absorptionsstreifen auf. Der erste, mit keinem anderen zu verwechselnde, liegt im Orange, nahe der FRAUNHOFERschen Linie D. Von ihm führt eine schattige Absorption zu einem im Grün liegenden, dunklen Absorptionsbande, das breiter und markierter als das erste ist.

Das Hämatoporphyrin in alkalischer Lösung besitzt vier Absorptionsstreifen, die im Rot, Grün und Blau liegen, und die, bis auf den ersten, schwachen, auch in verdünnten Lösungen leicht zu erkennen sind.

Hämatoidin ist mit dem Hämatoporphyrin nahe verwandt, diesem isomer. Es bildet sich da, wo Blut außerhalb der Gefäße im Organismus stagniert und einer langsamen Zersetzung anheimfällt (in GRAAFschen Follikeln, in älteren Thromben, in apoplektischen Herden). Das Hämatoidin ist fuchsrot, bildet klinorhombische Prismen, ist in Wasser unlöslich, in Chloroform oder warmen Alkalien löslich. Es ist wahrscheinlich identisch mit dem Gallenfarbstoff Bilirubin. Das Spektrum des Bilirubins in saurer Lösung zeigt ein Absorptionsband im Grünblau zwischen b und F, in alkalischer Lösung ein Band im Blau weiter rechts, beiderseits von F.

Das Bilirubin geht unter der Einwirkung reduzierender Agentien (z. B. im Darm durch die Tätigkeit anaerober Bakterien) in Hydrobilirubin oder Urobilin über. Dasselbe hat die Formel $C_{32}H_{40}N_4O_7$. Sein Spektrum zeigt ein Absorptionsband zwischen b und F. Urobilin ist ein normaler Bestandteil des Harnes. Blut-zersetzende Krankheiten, innere Blutungen, Blutgifte lassen seine Menge im Harn wesentlich ansteigen.

Im folgenden stelle ich die Formeln des Hämoglobins, Hämochromogens, Hämatins, Hämatoporphyrins, Hämatoidins (oder Bilirubins) und Hydrobilirubins (oder Urobilins) zusammen:

| | |
|---|---|
| Hämoglobin | $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ |
| Hämochromogen | $C_{64}H_{70}Fe_2N_{10}O_7$ |
| Hämatin | $C_{32}H_{32}FeN_4O_4$ |
| Hämatoporphyrin | $C_{16}H_{18}N_2O_3$ |
| Hämatoidin = Bilirubin | $C_{32}H_{36}N_4O_6$ |
| (Biliverdin, Oxydationsprodukt des Bilirubins | $C_{32}H_{36}N_4O_8$) |
| Hydrobilirubin = Urobilin | $C_{32}H_{40}N_4O_7$ |

Nach diesen Formeln ist es verständlich, daß bei den Blut-zerstörenden Giften eine Vermehrung, sei es des Hämatoporphyrins, sei es des Bilirubins, oder des Urobilins eintritt. Warum das eine Mal Hämatoporphyrin, ein anderes Mal Bilirubin oder Urobilin entsteht, ist noch nicht genügend festgestellt.

Als Hämosiderin bezeichnet man das, bei dem Zerfall von roten Blutkörperchen aus dem Hämoglobin sich abspaltende, Eisen. Es kann mittels der Schwefelammoniumreaktion nachgewiesen werden. Es tritt teils als Oxydulverbindung, teils als Oxydverbindung auf. Verstärkte

Fe-Reaktion, als Folge gesteigerten Zerfalles von roten Blutkörperchen, findet sich, wie im vorstehenden ausgeführt, hauptsächlich in der Milz, der Leber und dem Knochenmark.

Die Menge des Hämoglobins im normalen Blute beträgt ca. 14 Gewichtsprozent des Gesamtblutes (s. oben). Zur quantitativen Bestimmung des Hämoglobins im Blute hat man mehrere Methoden ersonnen, die im „Methodologischen Teile" geschildert werden sollen. Der Hb-Gehalt ändert sich — in relativ geringen Grenzen — mit dem Geschlecht, mit dem Alter, mit der Ernährung. Eisenarme Nahrung (z. B. Milch) bewirkt, namentlich beim jungen, wachsenden Tiere, Abnahme des Hb-Gehaltes. Unmittelbar nach einer Mahlzeit nimmt der Gehalt an Hb in 100 Teilen Blutflüssigkeit ab, weil das Blut durch die Flüssigkeitsaufnahme vom Darme her verdünnt wird. Umgekehrt nimmt bei Hunger der Hb-Gehalt des Blutes relativ zu. Im übrigen geht der Hämoglobingehalt des Blutes parallel dem Gehalt an roten Blutkörperchen. Alle Momente, die die Zahl der Erythrocyten vermindern, vermindern auch den Hb-Gehalt. Umgekehrt steigt der Blutfarbstoffgehalt proportional der Körperchenzahl. Dies trifft jedoch bei der Ersatzbildung von Blut nach Blutverlusten nicht genau zu. Hier steigt der Farbstoffgehalt langsamer als die Blutkörperchenzahl. Dies kommt daher, daß die jungen, neu gebildeten, roten Blutkörperchen ärmer an Hb sind als die älteren, gereiften. — Es gibt ferner eine Form der Bluterkrankung beim Menschen, bei der die Färbekraft des Blutes bei normaler Zahl der Körperchen beträchtlich vermindert ist: Die Chlorose im engeren Sinne. Ob es Blutgifte gibt, die nur auf den Farbstoffgehalt, nicht auf die Zahl der roten Blutkörperchen wirken, ist nicht sicher festgestellt.

Der Blutfarbstoff kann unter der Einwirkung verschiedener Gifte tiefgreifende Veränderungen zeigen. Durch Schwermetallsalze kann das Hämoglobin (wie andere Eiweißkörper) ausgefällt werden: — durch Säuren oder Alkalien kann es in saures bezw. alkalisches Hämatin übergeführt werden; — eine rasche Destruierung führen auch zahlreiche organische Verbindungen (z. B. die Phenole) herbei. Diese Wirkungen treten nur ein, wenn das Gift in konzentrierter Lösung direkt mit dem Blute in Berührung kommt. — Bei resorptiver Vergiftung können zweierlei Veränderungen des Blutfarbstoffes zustande kommen: 1. Das Hämoglobin geht mit dem einwirkenden Körper (meistens einem Gase) eine mehr oder minder feste Verbindung ein (Beispiel: Sulfhämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin). 2. Das Hämoglobin wird in eine Sauerstoffverbindung übergeführt, die sich von der, unter normalen Verhältnissen beständig sich bildenden, O-Verbindung, dem O-Hb, durch ihre Farbe, durch ihr Spektrum, und vor allem dadurch unterscheidet, daß sie bei niederem Partiardruck des O ihren Sauerstoff nicht mehr abzugeben vermag: Methämoglobin.

Das Methämoglobin ist eine Verbindung von 1 Molekül Hb mit einem Molekül Sauerstoff, also dem O-Hb ganz analog zusammengesetzt. Jedoch ist die Bindung des O offenbar eine andere, festere. Das Methämoglobin hat in neutraler oder schwach saurer Lösung sepiabraune Farbe und einen charakteristischen, schmalen Absorptionsstreifen im Rot. Es bildet sich in der faulenden Leiche, oder wenn Blut sich außerhalb des Körpers zersetzt. Viele oxydierende Stoffe führen eine rasche Umwandlung des O-Hb in Met-Hb herbei (chlorsaures Kalium, salpetrigsaures Natrium, Ferricyankalium etc). Im Körper entsteht es unter der Einwirkung einer Anzahl Gifte, und zwar sowohl oxydierender als reduzierender Sub-

stanzen ($ClO_3K$, $NaNO_2$, Hydrazin, Anilin), sowie gewisser tierischer und pflanzlicher Gifte (Schlangengift, Morchelgift). Von dem gewöhnlichen oder „sauren Methämoglobin" ist zu unterscheiden das „alkalische Methämoglobin". Dasselbe ist schön-rot gefärbt und besitzt keinen Absorptionsstreifen im Rot, sondern zeigt zwei Streifen zwischen D und E, außerdem einen schwachen Streifen links von D, der mit dem Streifen rechts von D durch eine schattige Absorption verbunden ist. Das Methämoglobin kann durch reduzierende Stoffe in reduziertes Hämoglobin umgewandelt werden. Auf Zusatz eines Reduktionsmittels verschwindet daher der Streifen im Rot und tritt das breite Band des reduzierten Hb auf. — Methämoglobin tritt bei verschiedenen Tieren verschieden leicht auf. Unter den Warmblütern bildet es sich bei den Pflanzenfressern (Meerschweinchen, Kaninchen) entschieden schwieriger als bei den Fleischfressern (Hund und Katze). Der Mensch verhält sich bezüglich der Methämoglobinbildung wie der Hund. Man kann Kaninchen-Hämoglobin wohl durch direkten Zusatz von $ClO_3K$ in Methämoglobin umwandeln, dagegen gelingt es durch innerliche oder subkutane Verabreichung von $ClO_3K$ beim Kaninchen nicht, wie beim Hunde oder Menschen, resorptive Methämoglobinbildung im Blute zu erzeugen.

Durch Nitrobenzol und Dinitrobenzol wird das Hämoglobin des Hundes (und des Menschen) in einen, dem Met-Hb durchaus ähnlichen, braunen Farbstoff umgewandelt, der ebenfalls einen Streifen im Rot zeigt. Dieser Streifen liegt aber an einer anderen Stelle als der typische Met-Hb Streifen, indem er bis nahe an D heranrückt. Diese Farbstoffmodifikation ist ebensowenig wie das typische Met-Hb geeignet, Sauerstoff auf die Gewebe zu übertragen.

Methämoglobinverwandte Farbstoffe. Beim Kaninchen wird durch p.-Amidophenol, Anilin, Toluylendiamin — durch Stoffe, die beim Hunde typische Met-Hb-Bildung hervorrufen — die rote Farbe des Blutes in eine braunrote umgewandelt, ohne daß aber zugleich der charakteristische Streifen des Met-Hb im Rot auftritt. Die braune Hämoglobin-Modifikation ist offenbar dem Met-Hb nahe verwandt und wie letzteres unfähig, Sauerstoff zu übertragen. Jedoch fehlen hierüber genauere Untersuchungen.

Sulfhämoglobin. Oxyhämoglobin geht mit Schwefelwasserstoff eine Verbindung ein: Sulfhämoglobin. Sulfhämoglobinhaltiges Blut zeigt in dünnen Schichten eine grünliche Farbe. Die grünlichen Bauchdecken der Leichen haben ihre Farbe hauptsächlich von dem Sulfhämoglobin, das sich in den Hautgefäßen findet und durch diffundierenden Schwefelwasserstoff des Darmes entsteht. Faules Fleisch ist an seiner Oberfläche ebenfalls durch Sulfhämoglobin grün. — Das Spektrum des Sulfhämoglobins zeigt einen schmalen Absorptionsstreifen im Rot, ähnlich dem des Met-Hb, aber etwas nach D hin verschoben. — Im Blut von, durch Schwefelwasserstoff getöteten, Tieren, bezw. an Schwefelwasserstoffvergiftung gestorbenen, Menschen findet man im allgemeinen kein Sulfhämoglobin; — bei letzteren nur dann, wenn sie nach dem Tode noch längere Zeit in der $SH_2$-Atmosphäre (Sielgrube etc.) gelegen haben. Der Schwefelwasserstoff ist für andere Gewebe und Organe (Zentralnervensystem, insbesondere Atemzentrum) so giftig, daß bei Warmblütern der Tod eintritt, ehe es zu Bildung von Sulf-Hb im Blute kommt.

Cyanhämoglobin. Die Blausäure bildet mit dem Hämoglobin eine leicht zersetzliche Verbindung: Cyanhämoglobin. Man beobachtet

sie im allgemeinen nicht bei der Blausäurevergiftung von Tieren (und Menschen), weil der Tod schon durch sehr kleine Mengen Blausäure herbeigeführt wird. Das Cyanhämoglobin hat zwei, den O-Hb-Streifen ähnliche, aber etwas mehr nach dem violetten Ende zu gelegene, Absorptionsstreifen, die durch Reduktionsmittel zum Verschwinden gebracht werden. — Eine sehr interessante Reaktion hat KOBERT aufgedeckt. Setzt man zu eine Met-Hb-Lösung (die man durch Zusatz von einem kleinen Krystall Ferricyankalium zu einer 1 $^0/_0$ Blut-Wasser-Lösung bereitet) Blausäure zu, so geht die braune Farbe der Lösung in ein schönes Rot über. Den entstehenden Farbstoff hat KOBERT Cyanmethämoglobin genannt. Das Spektrum desselben zeigt keinen Streifen im Rot, sondern ein breites Band zwischen D und E, ähnlich dem dem alkalischen Methämoglobins.

Kohlenoxydhämoglobin. Wenn ein Mensch oder Tier in einer kohlenoxydhaltigen Atmosphäre atmet, so verdrängt allmählich 1 Molekül CO ein Molekül $O_2$ aus dem Hämoglobin, und es entsteht Kohlenoxydhämoglobin, CO-Hb. Kohlenoxydblut ist kirschrot, nicht ziegelrot. Es verhält sich gegen zerstörende Einflüsse viel resistenter als das Oxyhämoglobin. Natronlauge läßt in ihm die rote Farbe bestehen, während sie gewöhnliches Blut in eine grünlich-braune schmierige Masse verwandelt. Oxydierende Substanzen (verdünntes Chlorwasser) lassen CO-Blut kirschrot, während sie gewöhnliche Blutlösungen blaßgelb machen. $SH_2$ wirkt auf CO-Hb weniger stark ein als auf O-Hb. CO-Blut erhält sich sehr lange, ohne zu faulen. — Das Spektrum des CO-Hb zeigt zwei Absorptionstreifen, die denen des O-Hb sehr ähnlich sind aber näher aneinander und etwas mehr zum Violett hin liegen. Ohne eine genaue Skalenteilung ist es nicht möglich, CO-Hb und O-Hb mittels des Spektroskops zu unterscheiden; und auch dann kann man eine sichere Entscheidung nur dann treffen, wenn man genau gleich konzentrierte Lösungen vergleicht. Bei Zunahme der Konzentration verbreitern sich nämlich die O-Hb-Streifen und rücken dadurch näher aneinander. Das CO-Hb zeigt aber einen deutlichen, leicht verifizierbaren Unterschied dem O-Hb gegenüber darin, daß es durch reduzierende Substanzen nicht verändert wird. Während bei einer O-Hb-Lösung die beiden Streifen zwischen D und E auf Zusatz von Schwefelammonium verschwinden, und an ihre Stelle das breite Band des reduzierten Hb tritt, bleiben sie bei dem CO-Hb auch nach $S(NH_4)_2$-Zusatz unverändert bestehen.

**Die Blutgase.** — Die roten Blutkörperchen haben die Aufgabe, den Sauerstoff an Orten höherer O-Spannung (in der Lunge — beim Frosch auch von der Haut aus — beim Fisch mittels der Kiemen) aufzunehmen, und an Orte niederen O-Druckes (an die Gewebszellen) abzugeben. Die roten Blutkörperchen sind hierzu befähigt durch ihren Gehalt an Hämoglobin. Die O-Übertragung ist nicht eine ausschließliche Funktion der lebenden Blutzellen; wässerige Hb-Lösung vermag sie in gleicher Weise zu vermitteln. 1 g Hb vermag 1,34 ccm O aufzunehmen. Das arterielle Blut des Hundes enthält ca. 18,3 Volumprozent Sauersoff bei 0° C und 100 mm Hg-Druck. Unter normalen Verhältnissen ist das Blut der großen Arterien zu $^{14}/_{15}$ mit O gesättigt. Die Aufnahme des O erfolgt mit großer Leichtigkeit, weil die Hb-Träger und der Sauerstoff sich mit sehr großen Oberflächen berühren. Einerseits besitzen die Endverzweigungen der Atemwege, die Alveolen, eine sehr große Gesamtoberfläche; andererseits wird dadurch, daß das Hb auf unzählige kleine,

scheibenförmige Körperchen verteilt ist, die Oberfläche des O-Empfängers enorm vergrößert.

Die Aufnahme von Sauerstoff durch das Blut ist in weiten Grenzen von der O-Spannung unabhängig. Bei 400 mm Hg-Druck erfolgt sie annähernd ebenso leicht wie bei gewöhnlichem atmosphärischem Druck. Erst wenn der Druck unter 300 mm Hg sinkt, vermag das Blut sich nicht mehr ausreichend mit O zu sättigen: es treten verstärkte Atembewegungen ein, durch die das Tier zunächst noch seinen Bedarf an O decken kann. Ein Sinken unter 40 mm HgDruck ist für Säuger mit dem Leben unverträglich. — Vermehrung der O-Spannung vermag die O-Aufnahme seitens des Blutes nur um einen geringen Bruchteil zu steigern, da ja schon bei normalem Druck das Blut zu $^{14}/_{15}$ mit O gesättigt ist. Immerhin kann Vermehrung der O-Spannung (z. B. Einatmung von reinem Sauerstoff) von Bedeutung werden. Rosenthal hat nämlich neuerdings gezeigt, das die O-Aufnahme seitens der Gewebe nicht, wie Regnault und Reiset gelehrt hatten, von der dargebotenen O-Menge (falls die O-Spannung nur nicht unter einen gewissen Punkt sinkt) unabhängig ist. Die klassischen Versuche Regnaults und Reisets erstreckten sich immer über eine längere Zeit: und da gleichen sich tatsächlich die, durch Veränderung der O-Spannung herbeigeführten, Unterschiede aus. Beobachtet man aber in kurzen Intervallen, so erkennt man, daß bei stärkerem O-Druck mehr O von den Geweben aufgenommen wird als bei geringerem. Die Beobachtungen Rosenthals sind auch für die Toxikologie bedeutungsvoll. Es ist klar, daß darnach bei Vergiftung mit einem Blutgift (z. B. Kohlenoxyd) Einatmung von reinem Sauerstoff wirksamer sein muß als von atmosphärischer Luft.

Die Übertragung des Sauerstoffs auf die Gewebe kann in zweifacher Hinsicht gestört sein:

1. Das Blut besitzt in vollem Maße die Fähigkeit, O aufzunehmen und abzugeben; aber die Gewebe haben das Vermögen, den Sauerstoff aufzunehmen und zu Oxydationen zu benutzen, verloren. Dieser Fall liegt bei Blausäurevergiftung vor.

2. Die Gewebe sind der O-Aufnahme fähig, aber das Blut vermag den O nicht aufzunehmen bezw. nicht zu übertragen. Dieser Fall tritt ein

a) wenn das Hämoglobin mit Sauerstoff abnorme Verbindungen eingegangen ist, die durch Sinken der O-Spannung nicht gelöst werden: Methämoglobinbildung;

b) wenn das Hämoglobin durch einen anderen Stoff gebunden ist, so daß es nicht mehr für die O-Übertragung verfügbar ist: Kohlenoxydvergiftung.

Die Eigenschaften des Met-Hb und CO-Hb sind im vorstehenden besprochen. Das Met-Hb enthält ebensoviel Sauerstoff wie das O-Hb, aber es gibt denselben bei Entgasung, bezw. beim Durchleiten eines anderen Gases, nicht ab: es ist daher zur O-Übertragung ungeeignet. Ein gewisser Gehalt des Blutes an Met-Hb ist unschädlich; das Met-Hb ist an und für sich nicht giftig. Arbeiter in Anilinfabriken, die ausgesprochene, auf Met-Hb-Bildung beruhende, Blaufärbung der Haut und der Schleimhäute zeigen, können subjektiv gar keine Beschwerden aufweisen. Erst, wenn der größere Teil des O-Hb in Met-Hb umgewandelt ist, und der Rest des Hb zur O-Übertragung nicht ausreicht, tritt Atemnot und Erstickung ein. — Das Met-Hb ist durch Durchleitung von Luft oder von Sauerstoff nicht in O-Hb umzuwandeln. Daher ist, wenn über zwei Drittel des Hb in Met-Hb übergeführt sind, künstliche Atmung

oder Sauerstoffinhalation ohne Wirkung; hier kann nur Transfusion frischen Blutes lebensrettend wirken. — Bei mittelschwerer Vergiftung mit Met-Hb-bildenden Giften kann O-Zufuhr aber wohl von Nutzen sein, indem dann die O-Übertragung an die, von der Erstickung bedrohten, Gewebe durch die noch funktionsfähigen roten Blutkörperchen erleichtert wird.

Die Aufnahme des CO seitens des Hb ist abhängig von dem Partiardruck des CO in der Einatmungsluft. Das CO wird aus dem CO-Hb wieder verdrängt, wenn der CO-Druck gleich Null wird, oder wenn Luft oder Sauerstoff anhaltend durch das CO-Hb geleitet wird. Daher ist bei CO-Vergiftung durch künstliche Atmung bezw. Sauerstoffinhalation das Leben zu retten, und ist andererseits, wenn der Vergiftete eine Zeit lang in frischer Luft geatmet hat, kein CO im Blute mehr nachzuweisen. Die CO-Vergiftung ist ein typisches Beispiel von der Abhängigkeit biologischer Prozesse von physikalischen Bedingungen. Diese Abhängigkeit wird im „Speziellen Teile" eingehend geschildert werden.

Weitere Mitteilungen über die Blutgase, insbesondere über das quantitative Verhalten der Blutgase bei Vergiftungen, werden in dem Kapitel über Atmung gemacht werden.

---

## B. Methodologischer Teil.

**1. Mikroskopische Untersuchung des Blutes.** a) Untersuchung des frischen Blutes. — Für das Studium der morphologischen wie physiologischen Eigenschaften der roten und weißen Blutkörperchen ist die Untersuchung des frischen Blutes unerläßlich. Sie ist durch die Ehrlichsche Methode der Fixierung und Färbung des angetrockneten Präparates zu ergänzen, aber nie zu ersetzen. Die hübschen mikroskopischen Bilder, die man durch das Ehrlichsche Verfahren erhält, die Eleganz der Methode und die Leichtigkeit ihrer Anwendung haben dazu geführt, die Blutfärberei außerordentlich populär zu machen und ein gewisses Virtuosentum der Färbetechnik zu entwickeln. Es ist zweifellos, daß die Blutfärbetechnik interessante Resultate gezeitigt hat. Aber andererseits ist nicht zu verhehlen, daß man über dem Streben, scharf differenzierte farbige Bilder zu erhalten, oft vergessen hat, sich über das Aussehen und Verhalten der Blutzellen im natürlichen Zustande in ihrer natürlichen Umgebung (Blutplasma bezw. Blutserum) zu unterrichten. Über die wichtigsten Eigenschaften der roten sowohl wie der weißen Blutkörperchen vermag uns aber nur die frische Untersuchung zu belehren: so über die Gestalt und Größe der roten Blutkörperchen, die bekanntlich außerordentlich veränderlich sind, und selbst in einer mit dem Plasma isosmotischen Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung nicht erhalten bleiben; — ferner über die Färbung, den Hämoglobingehalt der Erythrocyten, den wir nur durch genaue Betrachtung des frischen mikro-

skopischen Präparates bei zweckmäßiger Beleuchtung richtig beurteilen können, da wir bis jetzt keinen für Hämoglobin spezifischen Farbstoff kennen; — und schließlich über die Fähigkeit zu amöboiden Bewegungen, deren Vorhandensein bezw. Fehlen als Charakteristikum für die Leukocyten bezw. Lymphocyten ausschlaggebend ist (vergl. den „Allg. Teil").

Die Untersuchung des frischen Blutes hat man ohne jede Zusatzflüssigkeit vorzunehmen. Wie in Kap. I betont wurde, läßt selbst isotonische Salz- oder Zuckerlösung die Form der roten Blutscheiben nicht unverändert. Man untersucht daher rote und weiße Blutkörperchen zweckmäßig in Blutserum (Gewinnung s. Kap. I, S. 39) oder am einfachsten in ihrem eigenen Plasma; i. e. ohne jeden fremden Zusatz.

Die Untersuchung des frischen Blutes hat unter gewissen Kautelen zu erfolgen. Nur solches Blut ist zu verwenden, das in einem kräftigen Tropfen aus der angeschnittenen Stelle hervortritt. Blut, das mühsam und langsam hervorsickert, ist nicht zu verwenden, weil durch die Berührung mit der Luft Eintrocknung, Stechapfelbildung etc. eintritt. Um einen kräftigen Blutstropfen beim Warmblüter (Kaninchen etc.) zu erhalten, schert man die Randpartie eines Ohres, entfernt dann durch einen flachen Scherenschnitt mit gebogener Schere die Haut über einer Randvene, und schneidet diese mit der krummen Schere an. Beim Menschen ist aus der Fingerbeere viel besser als durch Einstich einer Nadel durch schneidende Instrumente (schmales Messerchen) ein geeigneter Blutstropfen zu gewinnen. Sehr zweckmäßig ist ein kleiner Apparat, bei dem durch eine Feder eine schmale Klinge einige Millimeter vorgeschnellt wird. — Man entnehme mit dem Rande eines Deckglases einen kleinen Blutstropfen und schiebe das Deckglas, ohne Anwendung von Druck, seitlich auf den Objektträger hinauf (Deckglas und Objektträger müssen sorgfältig — durch Sodalösung und Alkohol — gereinigt sein). Das Blut verteilt sich in dünner Schicht zwischen Deckglas und Objektträger. Die Blutkörperchen sind bei unserem Präparat von unverändertem Plasma umgeben. In der Mitte des Präparates sind sie genügend vor Austrocknung geschützt und erhalten sich eine Zeit lang unverändert, so daß man sie beobachten, messen und zeichnen kann.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Erythrocyten ist auf folgendes zu achten:

1. Ob dieselben normale Gestalt und Größe (kreisrunde Scheiben mit zentraler Delle — Durchmesser beim Kaninchen 6,8—7,3 $\mu$) haben.

2. Ob sie in normaler Weise Geldrollen bilden. Bei vielen Blutgiften vereinigen sich die roten Blutkörperchen nicht zu Geldrollen sondern liegen vereinzelt im Gesichtsfeld.

3. Ob sie morphologische Veränderungen (Poikilocytose, Körnchenbildung, Aufquellung etc.) zeigen. Über die verschiedenen Arten der Veränderung s. den „Allg. Teil" dieses Kapitels.

4. Ob sie sich abnorm rasch verändern: Maulbeer- und Stechapfelform annehmen, oder abblassen und ihr Hämoglobin verlieren. Um hierüber ein Urteil zu gewinnen, muß man stets ein Kontrollpräparat, das unter genau gleichen Bedingungen angefertigt ist, gleichzeitig beobachten.

5. Ob die roten Blutkörperchen normal gefärbt sind. Auch hierzu ist die Betrachtung eines Kontrollpräparates notwendig.

6. Ob die roten Blutkörperchen Blutfarbstoff an das Plasma abgegeben haben. Man kann Hämoglobin im Plasma nur erkennen, wenn sehr

zahlreiche Erythrocyten sich im Plasma aufgelöst haben. Das Plasma zeigt sich dann unter dem Mikroskop gelblich gefärbt (während es sonst farblos erscheint); deutlich wird auch dies erst bei dem Vergleich mit einem normalen Präparat.

Ein viel sichereres Mittel zur Entscheidung, ob Blutfarbstoff im Plasma aufgelöst ist oder nicht, ist die Zentrifugierung des Blutes. Da frisch aufgefangenes Blut gerinnt, muß es vor dem Zentrifugieren defibriniert werden; oder man mischt dem genuinen Blute 1 Proz. feinst gepulverten oxalsauren Natriums zu, das die Gerinnung verhindert.

Sehr instruktiv ist auch die in Kap. I geschilderte Methode des Absetzenlassens der roten Blutkörperchen in einem Überschuß von, dem Blut isotonischer bezw. subisotonischer, Salz- (oder Zucker-)Lösung. Man beobachtet nach erfolgtem Absetzen der Erythrocyten, ob in der isosmotischen (für Kaninchen 0,9 %) NaCl-Lösung die, über dem Blutkörperchenbrei stehende, Flüssigkeitsschicht rötlich gefärbt ist; — ferner, bei welcher Konzentration des NaCl zuerst Rotfärbung desselben (i. e. Auflösung von roten Blutkörperchen) auftritt. Finden wir z. B., daß Rotfärbung der Salzlösung bereits bei einer Konzentration von 0,6 Proz. NaCl, gegen normal 0,5 Proz. NaCl, sich zeigt, so spricht dies für eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen (vergl. hierüber den „Allg. Teil“ dieses Kapitels).

Bei der mikroskopischen Betrachtung der **weißen Blutkörperchen** im frischen Blutpräparat hat man zu achten:

1. Auf die äußere Form derselben: ob sie regelmäßig rund, ob sie polymorph sind; ob sie ihre Gestalt verändern; ob die äußere Kontur scharf begrenzt und stark lichtbrechend ist oder nicht.

2. Ob der Kern rund, oval, knollenförmig, hufeisenförmig oder polymorph ist; ob ein oder mehrere Kerne vorhanden sind; ob der Kern dunkel oder hell erscheint: ob er von einem dichten Kerngerüst gleichmäßig erfüllt ist, oder ob die einzelnen Stränge des Netzwerkes deutlich erkennbar sind; ob nur wenig Gerüstsubstanz vorhanden, so daß der Kern bläschenförmig erscheint, etc.

3. Ob und wieviel deutlich unterscheidbare Nucleoli im Kern vorhanden sind.

4. Wie groß der Kern im Verhältnis zur Gesamtgröße der Zelle ist.

5. Ob das Protoplasma homogen oder gekörnt ist; ob die Körnung fein („staubartig“) oder grob ist; ob die Körner gleichartig oder ungleichartig (verschieden groß und verschieden lichtbrechend) sind; ob sie rund, oval, eckig oder krystallinisch sind; ob sie opak oder stark lichtbrechend sind.

6. Wichtig ist vor allem die Prüfung der biologischen Eigenschaften der weißen Blutkörperchen, insbesondere der Lokomotionsfähigkeit, sowie der Fähigkeit, selbsttätig fremde Partikelchen in sich aufzunehmen. Die Fähigkeit der amöboiden Bewegungen wird auf dem, in Kap. III S. 196 beschriebenen, erwärmbaren Objektträger geprüft. Es ist genau darauf zu achten, welche Formen der weißen Blutkörperchen amöboide Bewegungen zeigen, welche nicht (Unterschied von Leukocyten und Lymphocyten, s. „Allg. Teil“). — Die Fähigkeit zur Phagocytose prüft man, indem man den weißen Blutkörperchen eine Aufschwemmung von feinst verriebenem Karmin oder chinesischer Tusche darbietet und beobachtet, welche von den Zellen Farbstoffpartikelchen in sich aufnehmen.

b) Untersuchung des Blutpräparates nach EHRLICH. — Das EHRLICHsche Verfahren der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates besteht darin, daß man eine dünne Schicht Blutkörperchen auf einem Deckgläschen oder Objektträger ausbreitet und an der Luft antrocknen läßt, die Blutkörperchen durch Hitze oder chemische Fixierungsmittel fixiert und sodann mit verschiedenen Tinktionsmitteln färbt. Die so behandelten Blutkörperchen behalten (je nach der angewandten Sorgfalt) mehr minder gut ihre Gestalt und Größe; sie behalten ferner (falls nicht überhitzt) ihr Tinktionsvermögen, insbesondere ihr elektives Färbungsvermögen gegenüber sauren, basischen und neutralen Farbstoffen (über die Bedeutung der Ausdrücke Farbbasen, Farbsäuren, basische, saure und neutrale Farbstoffe vergl. den „Allg. Teil“ dieses Kapitels).

Gewinnung des Trockenpräparates. Eine dünne Schicht Blut wird auf einem gut gereinigten Deckgläschen oder Objektträger ausgebreitet. EHRLICH empfiehlt Deckgläser, die nicht dicker als 0,1 mm sein sollen, keine Schlieren haben dürfen und sich erheblich biegen lassen, ohne zu brechen. Die EHRLICHsche Vorschrift lautet folgendermaßen*): Die Deckgläschen (von der oben erörteten Beschaffenheit) müssen sorgfältiger Reinigung und absoluter Entfettung unterzogen werden: heiße Sodalösung, Wasser, Alkohol, Äther, zuletzt wieder Alkohol (Alkohol ist sicherer fettfrei als Äther). Die gereinigten Deckgläschen werden mit einem reinen, nicht fasernden Leinwandläppchen abgerieben. Man faßt nun 2 Deckgläschen, und zwar nicht mit der Hand, sondern mit passenden Pincetten: das untere Deckgläschen mit einer Schieberpincette, das obere mit einer leicht federnden Pincette mit glatten, vorn fast messerscharfen Branchen, mit denen man ein Deckglas leicht selbst von ganz glatter Unterlage abheben kann. Mit dem oberen Deckglas hebt man von einem frisch hervorquellenden Blutstropfen ein kleines Tröpfchen ab, und läßt das Gläschen mit dem Tropfen auf das untere Deckgläschen fallen, worauf sich der Tropfen in gleichmäßig kapillarer Schicht zwischen den zwei Deckgläschen ausbreitet. Man zieht nun das obere Deckglas, ohne zu drücken und zu heben, von dem unteren ab und erhält dann auf dem unteren Gläschen (zuweilen auf beiden) einen gleichmäßig dünnen Belag. — Die Blutkörperchen läßt man an dem Deckgläschen antrocknen, was in kurzer Zeit (1 Minute) erfolgt; man hat nur zu vermeiden, daß wässerige Dämpfe (der Atem des Untersuchenden) mit der Blutschicht in Berührung kommen.

Das Manipulieren mit den Deckgläschen erfordert ziemliche manuelle Geschicklichkeit. Die Präparate werden nur bei sehr sorgfältigem Arbeiten tadellos. Bei dem Abziehen der beiden Deckgläschen voneinander werden sehr häufig die Blutkörperchen in die Länge gezogen und deformiert. Die kapillare, zwischen den beiden Deckgläschen sich ausbreitende, Blutschicht heftet nämlich die Glasflächen fest aneinander, so daß sie nur mit einiger Gewalt voneinander abzuziehen sind. — Viel einfacher, bequemer und sicherer operiert man mit Objektträgern an Stelle von Deckgläschen. Die Objektträger (gewöhnliche, ungeschliffene — sowie eine Anzahl geschliffener) werden in Schwefelsäure ausgekocht, mit reichlichem Wasser, dann mit Alkohol abgespült und in weiten, gut verschlossenen Gefäßen in Petroläther aufbewahrt. Mit einer Pincette herausgenommen, werden sie auf Fließpapier gelegt, worauf der Petroläther nach kürzester Zeit abdunstet. Man faßt nun einen geschliffenen

*) EHRLICH-LAZARUS, Die Anämie. Wien 1898, S. 20 ff.

Objektträger an dem einen Ende, geht dann mit der entgegengesetzten Querseite an dem, durch Stich oder Schnitt erzeugten, kräftig hervorquellenden, Blutstropfen hin, so daß eine mäßige Menge Blut an dem äußersten Ende des Objektträgers haften bleibt, und streicht nun, das blutbestrichene Ende schräg aufsetzend, leicht über einen (gewöhnlichen, ungeschliffenen) Objektträger hin. Man erhält so mit leichter Mühe eine gleichmäßig dichte Schicht von tadellos erhaltenen Blutkörperchen. — Die mit Blut bestrichenen Objektträger läßt man frei (vor Dämpfen geschützt) an der Luft liegen. Die Blutkörperchen sind in wenigen Minuten — ohne Formveränderung — angetrocknet und haften nun fest der Glasfläche an. Die Objektträger sind stets mit Etiketten zu versehen, damit man (beim Fixieren, Färben etc.) nicht etwa die blutbestrichene und die blutfreie Seite miteinander verwechselt.

Fixation des Trockenpräparates. Die, dem Deckgläschen oder Objektträger angeklebten, roten und weißen Blutkörperchen müssen nun „fixiert" werden, d. h. sie müssen durch chemische Vorbehandlung ihrer Eiweißkörper (Fällung etc.) für die Aufnahme von Farbstoffen fähig gemacht werden. Die Fixierung geschieht entweder durch Hitze oder durch Einwirkung von Chemikalien.

$\alpha$) Fixierung durch Hitze. Man bedient sich am einfachsten einer langen schmalen Kupferplatte, die man an einem Stativ befestigt, und unter deren einem Ende eine Bunsenflamme, deren Höhe man regulieren kann, brennt. Nach längerer Einwirkung der Flamme ist eine gewisse Konstanz in der Temperatur der Platte erzielt, so daß die der Flamme nächsten Teile am heißesten, die entfernteren weniger heiß sind. Die Temperaturen der einzelnen Stellen kann man annähernd bestimmen, indem man Flüssigkeiten von bekanntem Siedepunkt an verschiedenen Stellen auftropft und beobachtet, an welcher Stelle z. B. ein Wassertropfen eben gerade zu sieden beginnt (= 100° C). Man wählt nun die Stelle aus, an der ein Toluoltropfen eben zu sieden anfängt; dieselbe zeigt eine Temperatur von ca. 110°. Auf diese Stelle bringt man das Deckgläschen mit der angetrockneten Blutschicht. Die Fixierung ist in 1—2 Minuten erfolgt: d. h. 1—2 Minuten langes Erhitzen reicht für die gewöhnlichen Färbemittel, die in wässerigen Lösungen angewandt werden (s. unten), aus. Für andere Färbungen muß länger erhitzt werden. — Besser noch als die Kupferplatte benutzt man einen kleinen Kupferkessel mit glattem Kupferdeckel. Man gibt eine mäßige Menge Toluol in den Kessel und bringt dieselbe zum Sieden. Die Toluoldämpfe teilen dem Kupferdeckel die ganz konstant bleibende Temperatur von 110° C mit.

$\beta$) Fixierung durch Chemikalien: Alkohol absolutus, 5—10 Minuten lang; event. Alkohol und Äther zu gleichen Teilen, 3—5 Minuten lang; Formol, 1 Proz. in alkoholischer Lösung, 1—5 Minuten lang. Man kann auch andere, zur Fixation von Zell- und Kernstrukturen geeignete, Mittel: Sublimat, Osmiumsäure etc., anwenden. — Es fragt sich, welche Methode der Fixierung geeigneter ist: die Fixierung durch Hitze oder mittels Chemikalien. Zweifellos erhält man an, mit Hitze fixierten, Präparaten prachtvolle Färbungen — wenn Temperatur und Fixierungsdauer richtig gewählt sind. Sehr häufig aber mißlingen die Präparate (und zwar nicht nur Ungeübten und Anfängern). Wenn die Blutkörperchen zu rasch (bei zu großer Hitze) „gebraten" sind, sind sie oft wie mit Körnchen und Spitzen besät; wenn die Erhitzung zu langsam erfolgt, sind sie wie zerflossen u. s. w. Auch kommt es vor, daß sich manche Stellen des Präparates gut, andere

ganz schlecht färben. — Diese Mißstände vermeidet man, wenn man die Präparate (gut aufgestrichene Objektträger) in Flüssigkeiten fixiert. Am besten verwendet man Alkohol absolutus. Ich habe vergleichende — singuläre und panoptische — Färbungen bei Fixierung der gleichen Blutpräparate mit Hitze, Alkohol absolutus, Alkohol-Äther ana, Sublimat (konzentrierte Lösung) angestellt, und die Fixierung mit Alkohol als die zweckmäßigste gefunden. Die, mittels Hitze fixierten, Präparate färben sich rascher; bei Benutzung von Alkohol-Äther ist die Fixation vielleicht etwas eher beendet; Sublimatfixierung gibt schöne Kernteilungsfiguren; — aber auch die mit Alkohol fixierten Präparate färben sich gut mit allen Farbstoffen und zeigen die feinen histologischen Details, Kernstrukturen, Leukocytengranula etc. in voller Deutlichkeit. — Sehr zweckmäßig ist es, Fixierung und Färbung miteinander zu verbinden, dieselben in einem Akte vorzunehmen. Dies ist angezeigt bei singulären Färbungen mit Anilinfarben: Methylenblau, Eosin etc. Man benutzt Methylenblau, 1 Proz. in Alkohol absolutus, bezw. Eosin, 0,1 Proz. in Alkohol absolutus. Auch bei der panoptischen Färbung nach MAY-GRÜNWALD nimmt man Fixierung und Färbung (mit der alkoholischen Färblösung) in einem Akte vor und erhält dabei ganz wundervolle Bilder (s. unten).

Färbung des Trockenpräparates. Für die Färbung des Blutpräparates sind eine Unzahl Rezepte angegeben worden. — Wir fragen uns zunächst, was wir mit der Färbung erzielen wollen, und werden je nach dem Zwecke der speziellen Untersuchung verschiedene Verfahren anwenden.

*a*) Kernfärbung mit Hämalaun oder Alaunkarmin. Eine grundlegende Frage ist die nach dem Vorhandensein bezw. der Beschaffenheit von Kernen innerhalb der Blutzellen. Zum Nachweis der Kerne sind in erster Linie die typisch-kernfärbenden Farbstoffe: Cochenille und Hämatoxylin, zu benutzen. Die Kerne der Zellen werden zwar außer durch diese Körper durch eine Unzahl anderer Farbstoffe, insbesondere durch alle basischen Farbstoffe, gefärbt; aber die letzteren färben noch eine ganze Anzahl anderer Objekte in intensiver Weise, sind also keine echten Kernfarbstoffe: außerdem färben sie den ganzen Kern mehr minder diffus, während sich das Karmin wie das Hämatein nur an die chromatische Substanz des Kernes anlegt und eine distinkte Färbung des Kerngerüstes bewirkt. Am meisten eignet sich zur Kernfärbung der roten und weißen Blutkörperchen das Hämatoxylin, einmal, weil es das idealste Kernfärbemittel ist, das wir besitzen, und zweitens, weil es eine geeignete Kontrastfarbe gegenüber den Protoplasmafärbemitteln Eosin, Orange u. and. darstellt.

Für die Herstellung von Hämatoxylinlösungen gibt es eine große Anzahl Vorschriften. Ich führe als bequem herzustellende, universell zu verwendende Farblösung das „Hämalaun P. MAYER" an.

| a) Rp. Hämatein | 1,0 | b) Rp. Alaun | 50,0 |
|---|---|---|---|
| 90 % Alkohol | 50,0 | Aq. dest. | 100,0. |

Man gießt a und b zusammen, läßt erkalten und filtriert.

Diese Farblösung, die das färbende (Oxydations-)Prinzip des Hämatoxylins (das Hämatein) von vornherein enthält, färbt unmittelbar nach der Herstellung gleich schön und intensiv wie alte, ausgereifte Hämatoxylinlösung.

Setzt man zu dem Hämalaun 2 Proz. Eisessig zu, so erhält man den sehr präzis färbenden „sauren Hämalaun".

Will man Karmin zur Kernfärbung anwenden, so benutzt man am zweckmäßigsten 4 % wässerige Lösung des „Alaunkarmin" von GRÜBLER.

Zu den genannten Farblösungen setzt man zweckmäßig, um Schimmelbildung zu vermeiden, etwas Thymol oder Kampfer zu.

Die Färbung mit Hämatoxylin (bezw. Karmin) sollte man nie unterlassen. Nur mit diesen echten Kernfärbemitteln kann man entscheiden, was Kernsubstanz ist, was nicht. In den roten Blutkörperchen treten bei gewissen Blutgiften körnige Ausscheidungen auf; diese sind von mehreren Autoren für Kernreste erklärt worden, „weil sie sich mit Methylenblau färben". Behandelt man aber die Blutkörperchen mit Hämatoxylinlösungen, so nehmen jene Körnchenbildungen den Kernfarbstoff nicht auf, bestehen also nicht aus Kernsubstanz. — Die reinen Kernfarbstoffe sind auch am meisten geeignet, wenn man Kernteilungsfiguren deutlich darstellen will. In degenerierenden Leukocyten sind die Kernteile manchmal derartig angeordnet, daß ein Aster-ähnliches Bild entsteht; Färbung mit Hämalaun wird den Unterschied gegen einen wahren Aster viel deutlicher erkennen lassen, als Färbung mit Methylgrün oder Methylenblau.

Sehr zweckmäßig färbt man die, mit Hämalaun gefärbten, Präparate mit einem sauren Farbstoff: Eosin (0,1 g in 100 ccm 90 % Alkohol) oder Orange G (1 g in 100 ccm Aq. dest.), nach. Die Färbung Hämalaun-Orange gibt sehr instruktive Bilder und ist dabei äußerst einfach auszuführen. Die Präparate (Deckgläser oder Objektträger mit dem fixierten Bluttrockenpräparat) kommen in die (filtrierte) Hämalaunlösung (5 Minuten), dann auf 10—15 Minuten in Brunnenwasser, darauf 1—3 Minuten in die Orangelösung, werden dann kurz in Wasser abgespült, mit Filtrierpapier (durch Aufdrücken) getrocknet und können dann mit Ölimmersion betrachtet oder in Kanadabalsam konserviert werden. Orange G und Eosin färben die roten Blutkörperchen intensiv, so daß diese im mikroskopischen Präparat sofort deutlich in die Augen springen. Man darf aber durchaus nicht glauben, daß Eosin oder Orange G spezifische Hämoglobinfärbemittel seien. Ein solches besitzen wir bisher nicht. Die sauren Farbstoffe Eosin, Orange G etc. färben jedes acidophile Protoplasma, nicht nur den Zelleib der Erythrocyten, sondern auch den vieler Leukocyten sowie anderer Zellen. Ob ein Blutkörperchen Hämoglobin führe oder nicht, kann daher, wie hier nochmals betont sei, durch keine künstliche Färbung, sondern nur durch Untersuchung des frischen Präparates, ohne jegliche Zusatzflüssigkeit, entschieden werden.

β) Singuläre Färbung der acidophilen bezw. basophilen Zellelemente. — Nächst der Darstellung der Kerne ist es wichtig, bestimmte Zellelemente, die eosinophilen oder die basophilen Granulationen der Leukocyten, die basophile Körnelung degenerierter Erythrocyten (GRAWITZ) etc. gesondert zur Anschauung zu bringen. Dies erreicht man durch singuläre Färbung mit einem sauren Farbstoff: Eosin (0,1 Proz. in 90 % Alkohol), bezw. einem basischen Farbstoff: Methylenblau (1 % alkoholische Lösung). Die Präparate kommen auf 1—3 Minuten in die Farblösung, werden in Wasser abgespült, mit Filtrierpapier getrocknet und kommen schließlich in Nelkenöl oder Kanadabalsam.

γ) Panoptische Färbung. Will man die verschiedenen Zellelemente des Blutpräparates gleichzeitig zur Darstellung bringen, so bedient man sich einer „panoptischen" Färbung. Durch Kombination eines basischen und eines sauren Farbstoffes gelingt es, die Kerne der Leukocyten, Lymphocyten und Erythroblasten, den eosinophilen

Zelleib der Erythrocyten, den basophilen der Lymphocyten, die eosinophilen wie die basophilen Granula der Leukocyten, sowie event. vorhandene basophile Körnelung der roten Blutkörperchen zur Anschauung zu bringen. Bei geeigneter Kombination von basischen und sauren Farbstoffen erhalten wir aber, wie im „Allgem. Teile" ausgeführt wurde, neben jenen einen neutralen Farbstoff (farbsaure Farbbase) in Lösung, mit dem sich gewisse Blutelemente, z. B. die neutrophilen Granula der polynukleären Leukocyten, färben. Zur Anwendung sind in erster Linie zu empfehlen und vollständig ausreichend:

EHRLICH-HEIDENHAIN-BIONDIsches Dreifarbengemisch. Dasselbe ist in fertiger Mischung von GRÜBLER zu beziehen; auf der Etikette der Gläschen ist auch das Rezept zur Darstellung der Lösung angegeben: man löst 0,5 g der Mischung in 100 ccm Aq. dest. und fügt 7 ccm 0,5 % wässeriger Säurefuchsinlösung hinzu. Die Präparate kommen auf 10 Minuten in die Farblösung, werden darauf kurz in Wasser und darauf in Alkohol abgespült und in Kanadabalsam eingelegt. Die fertige Farblösung enthält den basischen Farbstoff Methylgrün, die sauren Farbstoffe Orange G und Säurefuchsin und schließlich den neutralen Farbstoff farbsaures Methylgrün. In dem gefärbten Blutpräparat erscheinen die Kerne grün, die roten Blutkörperchen orange, die acidophilen Granula kupferfarben, die neutrophilen violett. Die basophilen Granula werden durch das Methylgrün nicht gefärbt; indessen treten die Mastzellen (s. „Allgem. Teil") durch „negative Färbung" als eigentümlich helle, fast weiße Zellen mit blaßgrün gefärbtem Kern deutlich hervor.

MAY-GRÜNWALDsche Eosin-Methylenblaufärbung. — Wenn man den sauren Farbstoff Eosin und den basischen Methylenblau in bestimmtem Verhältnis zusammenbringt, so entsteht (neben dem sauren und basischen) ein neutraler Farbstoff: eosinsaures Methylenblau, von rotvioletter Farbe. Dieser neutrale Farbstoff fällt aber in wässeriger Lösung sehr bald aus; man kann daher nur frisch hergestellte Lösungen benutzen. Durch Zufügen von Alkohol, Aceton u. ähnl. kann man das Ausfallen eine Zeit lang verhüten. Für die Herstellung einer brauchbaren Eosin-Methylenblaumischung sind eine ganze Anzahl Rezepte angegeben worden (CHENZINSKY, ROMANOWSKY-ZIEMANN etc.*)). Neuerdings hat man versucht, das Reaktionsprodukt der Einwirkung von Eosin und Methylenblau als reinen Farbstoff darzustellen (MICHAELIS**) und MAY-GRÜNWALD***)). Will man sich den Farbstoff selbst herstellen, so muß man die Vorschriften der Autoren peinlich genau befolgen. Am besten aber wird man den Farbstoff (bezw. die Farblösung) fertig vom Händler beziehen (den MICHAELISschen Farbstoff von GRÜBLER in Leipzig, die MAY-GRÜNWALDsche Lösung von WAGNER und MUNZ in München). Die MAY-GRÜNWALDsche Farblösung ist meinen Erfahrungen nach allen anderen Kombinationen vorzuziehen wegen der ungemeinen Einfachheit der Methode, der Sicherheit der Resultate und der Schönheit der erzielten Bilder. Das Verfahren ist folgendes: Man bringt den Objektträger mit der angetrockneten Blutschicht in die (fertig bezogene) alkoholische Farblösung, läßt ihn 3 Minuten darin (event. auch länger — Überfärbung findet nicht statt), spült kurz in destilliertem

---

*) Vergl. SCHMORL: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. II. Aufl. Dresden 1901.

**) MICHAELIS: Eine Universalfärbemethode für Blutpräparate. Deutsche mediz. Wochenschrift 1899, No. 30.

***) MAY u. GRÜNWALD, Über Blutfärbungen. Zentralblatt für innere Medizin 1902, No. 11.

Wasser, dem einige Tropfen der Farblösung zugesetzt sind, ab, trocknet mit Fließpapier ab und beobachtet mit Immersion. Die Leukocyten- und Erythroblastenkerne sind tief dunkelblau gefärbt, die Kerne der Lymphocyten hellblau, ihr Protoplasma dunkelblau; die basophilen Granula in den Erythrocyten (GRAWITZ) sind mäßig stark blau gefärbt, tief dunkelblau dagegen die Granula der basophilen Leukocyten; die eosinophilen Granula der Leukocyten sind leuchtend hellrosa, die neutrophilen Granula rosaviolett, die Erythrocyten rosa gefärbt.

c) Mikroskopische Untersuchung der Blutbildungsorgane. Als Blutbildungsorgane können nur solche angesehen werden, bei denen die Bildungszellen (Leukoblasten für die weißen Blutkörperchen, Erythroblasten für die roten Blutkörperchen) zu Gewebskomplexen vereinigt sind und außerdem Vermehrung durch Teilung (und zwar bei beiden durch indirekte Kernteilung) zeigen. Das Bildungsorgan für die roten Blutkörperchen ist bei Säugetieren, Vögeln, Reptilien und den Anuren unter den Amphibien das Knochenmark, bei den Urodelen die Milz, bei den Fischen die „Vorniere“ *).

Das Knochenmark ist den Epiphysen des Femur zu entnehmen, indem man den Knochen mit der Laubsäge der Länge nach durchsägt und mit einem feinen Skalpell zylindrische Stücke des Markes herausschneidet. Knochenbalken kann man vermeiden, so daß eine Entkalkung unnötig wird. Das Knochenmark ist dem noch lebenswarmen, frisch getöteten Tiere zu entnehmen und sofort frisch zu untersuchen bezw. in geeignete Fixierungsflüssigkeiten zu bringen. Die frische Untersuchung kann entweder am Zupfpräparat oder am Gefrierschnitt vorgenommen werden. Beide Methoden sind anzuwenden. Kochenmarksbröckelchen aus der Epiphyse lassen sich leicht mit Glasnadeln zerteilen. Die Präparation ist nicht in „physiologischer“ Kochsalzlösung vorzunehmen, die für Erythrocyten wie Erythroblasten keineswegs indifferent ist, sondern in einem Tropfen aus dem Knochenmark ausgepreßten Gewebssaftes oder in frisch gewonnenem Blutserum. — Die Gefrierschnittmethode bietet den Vorteil, daß sie uns über die gegenseitigen Lagerungsverhältnisse der einzelnen Knochenmarkselemente Auskunft gibt. Nun ist ein so leicht zerfallendes Gewebe wie das Knochenmark anscheinend für Gefrierschnitte wenig geeignet; ferner kann man — mit Recht — einwenden, daß das Gefrieren und Wiederauftauen auf die einzelnen Knochenmarkselemente, insbesondere auf die hämoglobinhaltigen Zellen, kaum ohne schädlichen Einfluß sein dürfte. Die ideale Methode ist daher auch nicht die Gefrierschnittmethode am frischen Präparat, sondern der Gefrierschnitt nach Formolbehandlung. Formol ist ein ganz ausgezeichnetes Fixierungsmittel, und insbesondere für die Untersuchung des Blutes und der Blutbildungsorgane stellt es, allein oder in Kombination mit Sublimat oder anderen Fixierungsmitteln, das weitaus beste Konservierungsmittel dar, indem es sowohl die Kernstrukturen (Teilungsfiguren) wie die Protoplasmastrukturen (Granulationen etc.), die Form und Größe der Kerne und Zellen und vor allem auch ihre Hämoglobinfärbung auf das ausgezeichnetste erhält; die Hämoglobinfärbung ist eher deutlicher als am frischen Präparat, indem die Met-Hb-ähnliche Formaldehydverbindung des Hämoglobins eine dunklere Farbe besitzt als das unveränderte Oxyhämoglobin. Die Stücke kommen in 10 % Lösung von Formalin in 0,9 % NaCl-Lösung

*) Vergl. HEINZ: Über Blutdegeneration und Regeneration. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 29, S. 299.

und werden dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Das Knochenmark (insbesondere das rote der Epiphysen) bekommt durch die Formolbehandlung eine derartige Konsistenz, daß sich bei einiger Übung leicht Gefrierschnitte von 5 $\mu$ herstellen lassen. Zur genauen Untersuchung ist starke Vergrößerung (Wasser- oder homogene Immersion) notwendig. — Das Bild, das ein Formolgefrierschnitt bietet, ist ein überaus klares, übersichtliches. Es zeigt die Zellen in natürlicher Größe; es läßt den Bau des Protoplasmas wie des Kerns gut hervortreten und gibt die natürliche Färbung deutlich wieder, so daß mit Sicherheit zu erkennen ist, was Hb-haltig ist, was nicht. — Für die Untersuchung des Blutes wie der blutbildenden Organe gibt die frische Untersuchung, event. unter Zuhilfenahme des Formols, die sichersten oder vielmehr die einzig sicheren Resultate.

Zur Fixierung und Härtung des Knochenmarks (der Milz, der Vorniere etc.) bedient man sich entweder des Formols (10 Proz. Formol in 0,9 % NaCl-Lösung) oder des Formol-Sublimat-Eisessigs (10 Proz.: 3,5 Proz.: 0,5 Proz. in 0,9 % NaCl-Lösung). Die Formolpräparate kommen aus Formol in 50 %, 70 %, 90 %, 100 % Alkohol (auf je 6—12 Stunden, je nach der Größe — nicht länger!). Die Formol-Sublimat-Eisessiglösung ist auf 37,5 ° C vorzuwärmen; sie kommt mit den eingelegten Stücken in den Brutofen, wodurch rasches, gleichmäßiges Eindringen des Sublimats erreicht wird. Die Präparate dürfen nicht zu lange in der Sublimatlösung bleiben, weil sie sonst bröcklig, schwer schneidbar und schwer färbbar werden. An Probestücken wird konstatiert, ob die Fixierungsflüssigkeit bis in die Mitte vorgedrungen ist, was bei kleinen Stücken in 2—3 Stunden erfolgt ist. Hierauf werden die Präparate 12—24 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen, kommen auf je 6 Stunden in 50 % und 70 % Alkohol, dann in 80 % Alkohol, in dem Jod bis zu Cognacfärbung aufgelöst ist. (Durch das Jod wird das Sublimat gelöst, das durch Auswaschen mit Wasser selten ganz zu entfernen ist.) Der Jodalkohol wird gewechselt, bis er nicht mehr entfärbt wird; dann kommen die Stücke noch auf je 12 Stunden in 90 % und in absoluten Alkohol, hierauf auf je 2 Stunden in Chloroform, in Chloroform-Paraffin-Mischung und zuletzt in Paraffin (Chloroform erhält die Strukturen besser als Xylol, das leicht zu Schrumpfung des Präparates führt). — Die Schnitte (nicht über 5 $\mu$ dick) sind nach der „japanischen Methode“ (mit Glycerin-Eiweiß) auf den Objektträger aufzukleben, 3 Stunden im Brutschrank anzutrocknen, dann in Xylol, 100 %, 90 %, 70 %, 50 % Alkohol zu bringen, dann in der Farblösung zu färben, in Wasser kürzere oder längere Zeit abzuspülen, in 50 %, 70 %, 90 %, 100 % Alkohol zu entwässern, in Xylol zu bringen und in Kanadabalsam (der in Xylol gelöst ist) einzulegen. Zur Färbung sind zwei Verfahren nebeneinander zu benutzen (s. oben).

$\alpha$) Färbung mit Hämalaun, 5—15 Minuten, darauf Auswaschen in Wasser (15 Minuten bis 1 Stunde), Färbung in Orange G (3—5 Minuten); Abspülen in Wasser, darauf Härten in Alkohol.

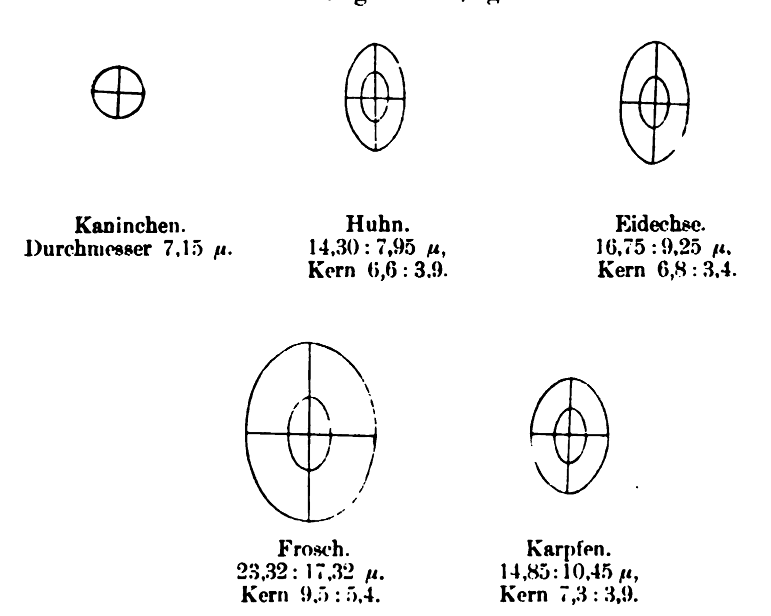
$\beta$) Färbung mit Ehrlich-Heidenhain-Biondischem Farbengemisch (15 Minuten bis 1 Stunde), Abspülen in Wasser, rasches Entwässern in Alkohol.

Durch Hämalaun-Orange werden alle Kernstrukturen, insbesondere die Kernteilungsfiguren der Erythroblasten und Leukoblasten gut dargestellt und die hämoglobinführenden Zellen stark hervorgehoben. Die Ehrlich-Heidenhain-Biondische Färbung läßt die feineren Strukturen, ins-

besondere die Farbstoffaffinitäten der verschiedenen Leukocytengranulationen, gut erkennen.

d) Messung der Größe der Blutzellen. Die Messung ist mit dem Okularmikrometer, bei Benutzung eines starken Objektivs, vorzunehmen. Bei SEIBERT zeigt z. B. ein Teilstrich des, in Okular III einzuschiebenden, Okularmikrometers bei Benutzung von Objektiv V 1,37 $\mu$, von Objektiv VII 0,55 $\mu$ an. Die roten Blutkörperchen sind am frischen Präparat, ohne jeden Zusatz irgend einer Mischflüssigkeit, zu messen. Die zu messenden Erythrocyten müssen glatte Konturen sowie Dellenform zeigen. In 0,6 % NaCl-Lösung sind sie gequollen; der optische Durchmesser dieser Kugeln ist kleiner als der der normalen Blutscheiben. In 1 % und stärkerer NaCl-Lösung werden die roten Blutkörperchen rasch maulbeerartig. — Bei elliptischen Blutkörperchen (Kamel) ist der Längs- und Querdurchmesser zu messen; bei den — ebenfalls elliptischen — kernhaltigen roten Blutkörperchen (Vögel, Reptilien, Amphibien, Fische) ist auch der Längs- und Querdurchmesser des Kerns zu bestimmen. Die nachstehenden Figuren geben die Modelle der roten Blutkörperchen von Kaninchen, Huhn, Eidechse, Frosch und Karpfen nach, von mir ausgeführten, Messungen bei 1000facher Vergrößerung wieder.

Fig. 19. Modelle der roten Blutkörperchen bei 1000facher Vergrößerung.




Die Zahlen stellen die Mittelwerte aus einer großen Anzahl Messungen dar. Die Messung erfolgte mit SEIBERT, Objektiv VII (Wasserimmersion) und Okular III, mittelst Okularmikrometers; ein Teilstrich desselben zeigte 0,55 $\mu$ an.

**2. Zählung der roten und weißen Blutkörperchen.** Die Zählung der Blutkörperchen geschieht mit dem THOMA-ZEISSschen Zählapparat (s. Figur 20). Zur Zählung darf nur Blut aus einem kräftigen, frisch hervorquellenden Blutstropfen benutzt werden; Streichen und Drücken des

Gewebes (der Fingerbeere z. B.) ist zu vermeiden, damit nicht Gewebsflüssigkeit dem Blute beigemischt werde.

a) **Zählung der roten Blutkörperchen.** Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, wird das Blut mit einem großen Überschuß von 3 % NaCl-Lösung gemischt. Die Erythrocyten schrumpfen in dieser Lösung und verlieren ihre Klebrigkeit, so daß sie sich nicht mehr zu Geldrollen zusammenlegen, sondern einzeln im Gesichtsfeld liegen. Die Mischung geschieht in dem Melangeur M. Mit dem sorgfältig gereinigten und getrockneten Apparat wird in den kapillaren Teil Blut bis 1 (oder 0,5) auf-

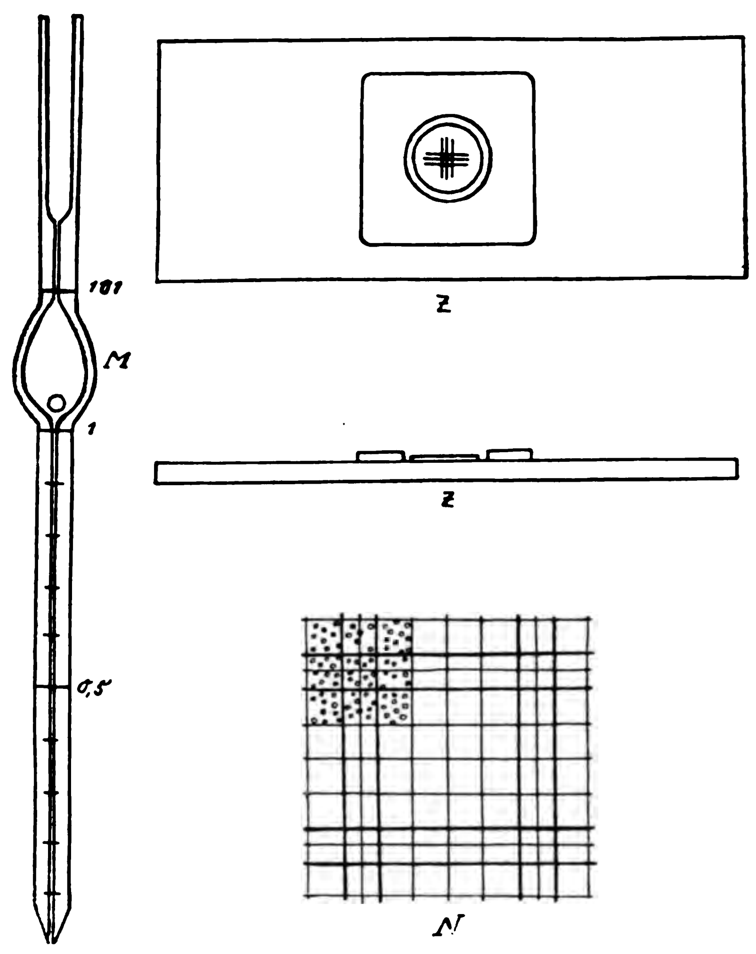



Fig. 20. THOMA-ZEISSscher Zählapparat.

gesogen, die Spitze des Melangeurs gut abgewischt (mit einem glatten, nicht porösen Tuch oder mit Seidenpapier), dann 3 % NaCl-Lösung bis zur Marke (101) aufgesogen und nun durch Schütteln, mit Hilfe der Glasperle, Blut und Salzlösung gemengt. Hierauf wird ca. ein Drittel des Inhaltes des Melangeurs ausgeblasen und dann erst (nach erneutem Schütteln) ein kleines Tröpfchen auf die Mitte der Zählkammer Z plaziert. Diese ist folgendermaßen konstruiert: Auf die Mitte eines dicken Objektträgers ist eine kleine runde Glasscheibe mit parallelen Wänden aufgekittet; um die-

selbe herum ist eine größere viereckige Glasscheibe, ebenfalls mit parallelen Wänden, mit einer zentralen Öffnung, größer als jene runde Glasscheibe, befestigt, deren Dicke genau um $^1/_{10}$ mm größer ist als die der runden Glasscheibe. Legt man nun auf die viereckige Glasscheibe ein starkes Deckglas mit planparallelen Flächen, so befindet sich über der runden Glasscheibe ein Raum, der überall genau $^1/_{10}$ mm Höhe besitzt. In diesen Raum wird das Blutströpfchen gebracht, indem es auf die Mitte des runden Gläschens plaziert und durch das Auflegen des Deckglases gleichmäßig verteilt wird.

Der, das runde Gläschen umgebende, Wallgraben dient dazu, überschüssiges Blut, das in dem $^1/_{10}$ mm hohen Zählraum nicht Platz hat, aufzunehmen. In der Mitte der runden Glasplatte, also auf dem Boden der Zählkammer, ist eine feine Gitterteilung von 20 wagerechten und 20 senkrechten Linien, die je $^1/_{20}$ mm voneinander entfernt sind, eingeritzt, so daß $20 \times 20 = 400$ Quadrate entstehen, von denen jedes $\frac{1}{20} \cdot \frac{1}{20} = \frac{1}{400}$ qmm Fläche besitzt. Ist das Deckglas aufgelegt, so befindet sich über jedem dieser kleinen Quadrate ein Raum von $\frac{1}{400} \cdot \frac{1}{10} = \frac{1}{4000}$ cbmm. Man zählt nun die, in die Zählkammer gebrachten, nach einigen Minuten sedimentierten, roten Blutkörperchen in einer größeren Anzahl Quadrate. *N* zeigt das mikroskopisehe Bild des Zählnetzes mit den Blutkörperchen. Man zählt immer gleichmäßig (z. B. von links nach rechts und von oben nach unten) und zählt an mindestens vier verschiedenen Stellen der Zählkammer mindestens je 10 Quadrate. Man habe hierbei z. B. folgende Zahlen erhalten:

$$\left.\begin{array}{l} 17,16,15,12,15,17,14,13,16,17 = 152 \\ 13,18,16,17,17,16,15,17,15,14 = 148 \\ 16,17,19,14,13,17,16,15,18,17 = 152 \\ 18,17,16,13,17,19,20,13,15,17 = 155 \end{array}\right\} = 607 \text{ in } 40 \text{ Kuben à } \frac{1}{4000} \text{ cbmm,}$$

also 60700 in 1 cbmm. Man habe das Blut (Blutstropfen aus der Ohrvene eines Kaninchens) im Verhältnis 1:100 verdünnt; folglich sind in 1 cbmm Blut $60700 \times 100 = 6070000$ rote Blutkörperchen enthalten.

Um genaue Blutkörperchen-Zahlen zu erhalten, ist sehr exaktes Arbeiten notwendig. Man beschicke stets gleichzeitig zwei Zählkammern und nehme den Mittelwert der beiden Zählungen. Man begnüge sich nie mit einer Blutentnahme an einem (normalen oder vergifteten) Tiere, sondern mache stets mehrfache, bezw. eine Reihe von, sich gegenseitig kontrollierenden, Bestimmungen. In die Zählkammer ist nur frisch durchgemischte Blutflüssigkeit zu bringen. Das Tröpfchen der Blutmischung sei klein, möglichst so, daß es den Raum zwischen zentraler Glasscheibe und Deckglas gerade ausfüllt.

Zählkammern mit sehr schmalem Wallgraben weise man zurück. Die senkrechten Wände des Wallgrabens soll man leicht befeuchten, damit der überquellende Tropfen in den Wallgraben steige und nicht entlang der Deckglasunterfläche sich zwischen dieser und dem Objektträger verbreite. Falls letzteres erfolgt, ist das Präparat zu verwerfen. Man scheue nicht die kleine Mühe, die Zählkammer zu reinigen und neu zu beschicken, wenn die Einfüllung nicht tadellos gelungen ist. Nur so kann man vertrauenswerte Resultate erhalten. Melangeur und Zählkammer sind nach jeder Zählung sofort sorgfältig zu reinigen: mit Wasser, Alko-

hol und Äther. Der Ätherdampf muß (durch ein Gebläse) sorgfältig entfernt werden, weil sonst Auflösung von roten Blutkörperchen eintritt.

b) Zählung der weißen Blutkörperchen. Die weißen Blutkörperchen kann man mit den roten Blutkörperchen zugleich zählen. Man setzt dann der 3 % NaCl-Lösung etwas Methylviolett zu, so daß die Lösung hellviolett erscheint, und filtriert. Durch diese Lösung werden die Kerne der Leukocyten und Lymphocyten gefärbt, wodurch diese Zellen leicht kenntlich werden. Man ermittelt nun (nachdem man die roten Blutkörperchen z. B. in 40 einzelnen Quadraten gezählt hat) die Zahl der, innerhalb der gesamten Teilung (i. e. in den gesamten 400 Quadraten) vorhandenen, weißen Blutkörperchen, indem man bei mittlerer Vergrößerung das Präparat langsam von links nach rechts bezw. von oben nach unten verschiebt. Hat man z. B. in der gesamten Gitterteilung 11 weiße Blutkörperchen gezählt und hatte man das Blut im Verhältnis 1 : 100 verdünnt, so ist die Zahl der weißen Blutkörperchen in 1 cbmm = 11 000 (in $\frac{400}{4000}$ cbmm, 1 : 100 verdünnt = 11, in 1 cbmm, 1 : 100 verdünnt = 110, in 1 cbmm unverdünnt = 11 000).

Die zweite, gewöhnlich benutzte, Methode der Zählung der weißen Blutkörperchen bedient sich eines besonderen Melangeurs, in welchem das Blut im Verhältnis 1 : 10 (anstatt 1 : 100) verdünnt wird, und zwar mit $\frac{1}{3}$ % Essigsäure, durch welche die roten Blutkörperchen vollständig aufgelöst werden, während die Kerne in den nicht gelösten weißen Blutkörperchen deutlich hervortreten. Man zählt eine größere Anzahl (z. B. 40) Quadrate. Findet man in 40 Quadraten zusammen 22 weiße Blutkörperchen, so befinden sich in 1 cbmm, 1 : 10 verdünnt, $22 \times 100 = 2200$, in 1 cbmm unverdünnt 22 000 weiße Blutkörperchen.

Bei der Bestimmung der Zahl der weißen Blutkörperchen sind dieselben Kautelen zu beobachten wie bei der Zählung der roten Blutkörperchen. Es ist stets nur ein frisch hervorquellender Blutstropfen zu benutzen, weil bei langsamem Hervorsickern des Blutes leicht Zusammenballen von Leukocyten bezw. Zerfall derselben und Gerinnselbildung eintritt.

**3. Bestimmung des Hämoglobingehaltes des Blutes.** — a) Das Gowerssche Hämoglobinometer. Dieses außerordentlich einfache, handliche und billige Instrument ist namentlich für klinische Hb-Bestimmungen sehr beliebt, eignet sich aber auch zu experimentellen Untersuchungen an Tieren, bei denen man immer nur kleine Mengen Blut zur Hb-Bestimmung entnehmen kann (am einfachsten aus einer Ohrvene, s. oben). Das Gowerssche Instrument (vergl. Fig. 21) besteht zunächst aus zwei, innen und außen genau gleichen Glasröhrchen *a* und *b* von ca. 11 cm Länge und 0,8 cm Dicke*). Das eine derselben, *a*, ist verschlossen und enthält 2 ccm einer Standardfarblösung, die in Intensität und Nüance der Färbung einer 10 % Lösung normalen Menschenblutes möglichst genau entspricht. Das andere Röhrchen, *b*, ist oben offen und in der Weise graduiert, daß zunächst die Höhe, bis zu welcher 2 ccm Flüssigkeit reichen, mit 100 bezeichnet ist. Der dadurch abgegrenzte Inhalt ist in 100 gleiche Teile geteilt, die von 10 zu 10 Strichen mit

*) Vergl. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, III. Aufl. Leipzig und Wien 1902, S. 616 ff.

Zahlen bezeichnet sind. Jeder dieser Teile muß also 20 mm abgrenzen. Die zwei Röhrchen *a* und *b* lassen sich in einem, mit Öffnungen versehenen, Kautschukblock *K* senkrecht aufpflanzen. Ferner gehört zu dem Instrumente eine Kapillarpipette zum Abmessen des Blutes, die bis zu dem eingeritzten Teilstrich genau 20 cbmm Blut faßt, und die zum Zwecke des bequemeren Ansaugens mit einem kleinen Gummischlauch mit Glasansatz verbunden ist: — schließlich eine 2 ccm fassende, nicht graduierte Pippette *d*, die man durch Verbindung mit einem oben verschlossenen Kautschukschlauch zweckmäßig in ein „Tropfglas“ umwandelt. — Mit der Meßpipette c werden nun aus einem frisch hervorquellenden Blutstropfen 20 cbmm Blut (bis zur Marke) aufgesaugt, die Spitze der Pipette sauber abgewischt und der Pipetteninhalt in das graduierte Röhrchen *b* geblasen, in das man schon vorher einige Teilstriche destillierten Wassers gebracht hat. Die Pipette wird durch leichtes Aspirieren und Zurückblasen des Wassers vollständig entleert und ihr Inhalt gut mit dem destillierten Wasser gemischt, wobei die roten Blutkörperchen sich auflösen. Man pflanzt nun das Röhrchen mit der Blutmischung (*b*) und dasjenige mit der Farblösung (*a*) senkrecht nebeneinander in den Öffnungen des Pflöckchens *K* auf. Indem man ein dünnes weißes Seidenpapier hinter die beiden Röhrchen hält und das Ganze in durchfallendem Lichte betrachtet, fügt man zu der Blutlösung unter wiederholtem Umschütteln tropfenweise so viel destilliertes Wasser mit der Pipette *d* hinzu, bis die Färbung bei durchfallendem Licht in beiden Gläschen eine möglichst gleiche ist. Der Teilstrich, bis zu welchem in diesem Moment die Blutmischung reicht, gibt an, wieviel Prozent Hämoglobin das untersuchte Blut enthält, wenn man die Norm für Menschenblut als 100 Proz. bezeichnet. Die Skala ist also willkürlich; oder vielmehr: es muß das Instrument für das zu untersuchende Blut durch eine größere Zahl Bestimmungen an normalen Tieren derselben Art geaicht werden. So fand ich z. B. für ein Instrument den Hb-Gehalt des normalen Kaninchenblutes = 55 Proz. der (für normales Menschenblut = 100 bezeichneten) Skala. Man erhält also nicht absolute, sondern relative Werte für das Hämoglobin. Für vergleichende Untersuchungen ist aber das Instrument durchaus brauchbar. Dasselbe ist von Glasbläser Hotz oder Optiker Büchi in Bern (zum Preise von 8,50 Frcs.) zu beziehen. Die Bestimmungen sind bei natürlichem (Tages-)Licht vorzunehmen. Für Beobachtungen bei künstlichem

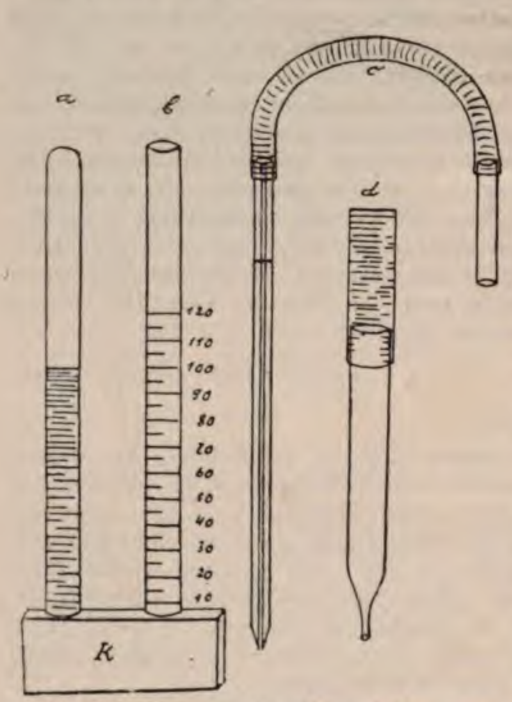


Fig. 21. Gowers sches Hämoglobinometer.

Licht ist eine andere Vergleichsfarblösung zu verwenden, die auf Wunsch beigegeben wird. Die Farblösungen sind im Dunklen aufzubewahren. Sie sind nicht unveränderlich. Bei Bestellung von Ersatzröhrchen muß zum Zwecke der richtigen Kalibrierung das graduierte Röhrchen dem Fabrikanten eingesandt werden.

b) Das FLEISCHL-MIESCHERsche Hämometer. FLEISCHL hat einen, zu klinischen Untersuchungszwecken vielfach gebrauchten, Apparat angegeben. Derselbe hat durch MIESCHER eine Anzahl wesentlicher Verbesserungen erfahren, die aus ihm ein, zu exakten Bestimmungen geeignetes, Instrument gemacht haben. Man bediene sich des FLEISCHLschen Hämometers nur in seiner neuen, von MIESCHER verbesserten, Form. Das Prinzip des FLEISCHLschen Hämometers ist folgendes*). Auf den Tisch des, nach Art eines Statives einer Mikroskopierlupe konstruierten, Gestelles (s. Fig. 22) wird über der zentralen Öffnung die, durch eine

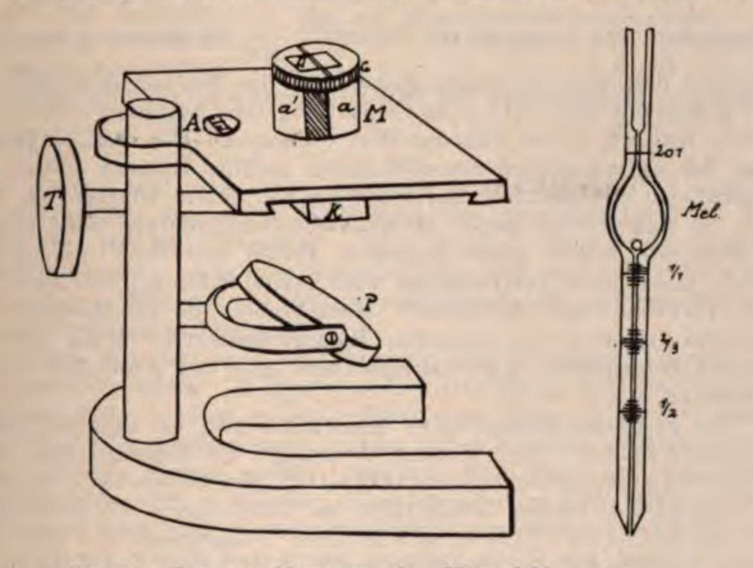



Fig. 22. FLEISCHL-MIESCHERscher Hämoglobinometer.

senkrechte Scheidewand in zwei Hälften geteilte, Kammer *M* aufgesetzt. Diese Kammer besitzt einen Boden aus planparallelem Glas. Die eine Hälfte *a* wird mit einer Lösung des zu untersuchenden Blutes in 200 Teilen 0,1 % Sodalösung, die andere Hälfte *a'* wird mit destilliertem Wasser gefüllt. Unter der, mit Wasser gefüllten, Hälfte der Kammer läßt sich mittels des Getriebes *T* in der Richtung der Scheidewand ein schmaler, langer Keil *K* aus, mit Goldpurpur gefärbtem, Glase verschieben. Glaskeil und Kammer werden von unten mittels einer, das Licht reflektierenden, weißen Gipsplatte *P* beleuchtet. Als Lichtquelle dient künstliches Licht, nicht Tageslicht, und zwar Petroleumlicht oder gewöhnliches Gaslicht, nicht elektrisches oder Gasglühlicht. Die beiden, durch die Scheidewand getrennten, Hälften der Kammer werden von oben her im durchfallenden Lichte betrachtet und inbetreff ihrer Färbung verglichen. Der Glaskeil wird nun so weit verschoben, bis die beiden Teile der Kammer die gleiche Farbe zeigen, d. h. bis sich unter der,

*) SAHLI a. a. O., S. 618 ff.

mit Wasser gefüllten. Hälfte der Kammer ein Teil des Glaskeiles befindet der vermöge seiner Dicke die nämliche Farbnuance zeigt, wie die zu untersuchende Blutlösung. In diesem Momente wird an der, an dem Ausschnitte *A* sichtbar werdenden, Skala die Stellung des Keiles bezw. der Hb-Gehalt des Blutes abgelesen.

Bei der MIESCHERschen Modifikation des FLEISCHLschen Apparates wird die Verdünnung des Blutes in einem, der THOMA-ZEISSschen Mischpipette für Zählung der roten Blutkörperchen nachgebildeten, Melangeur *Mel.* vorgenommen. Die Ampulle des Melangeurs hat ein 200fach größeres Volumen als der kapillare Teil. Der letztere hat Marken bei $\frac{1}{1}$, $\frac{2}{3}$ und $\frac{1}{2}$, so daß man Verdünnungen von 1 : 200, 1 : 300 und 1 : 400 herstellen kann, außerdem noch aufwärts und abwärts der Hauptmarken kleine Nebenmarken, von denen je ein Teilstrich $\frac{1}{100}$ der Blutsäule bis $\frac{1}{1}$ entspricht, so daß man die genaue Einstellung des Blutfadens ablesen kann. Zur Verdünnung wird 0,1 % $Na_2CO_3$-Lösung (aus kalzinierter Soda frisch bereitet) benutzt, in der sich das Blut vollkommen klar löst. — Zur Vornahme der Ablesung wird die vollkommen gefüllte Kammer mittels einer planparallelen Glasplatte *G* und außerdem mit einem Diaphragma *D* bedeckt, so daß überall genau planparallele Schichtdecken ohne Meniskus und jederseits scharf linear begrenzte Felder betrachtet werden. Der Glaskeil eines jeden Instrumentes wird genau kalibriert und zwar nicht durch Vergleich mit „normalem" Menschenblut in verschiedenen Verdünnungen, sondern mit absoluten Hämoglobinwerten Eine, jedem Instrumente beigegebene, Kalibrierungstabelle gibt den Hb-Gehalt in Milligrammen an.

Das FLEISCHL-MIESCHERsche Hämometer gibt bei exaktem Arbeiten sehr genaue Zahlen. Nach JAQUET übersteigen die Fehlergrenzen der gefundenen Hämoglobinmengen nicht 0,15—0,22 Gewichtsprozente des Blutes. Das Hämoglobin nimmt bekanntlich im Durchschnitt 15 Gewichtsprozente des Blutes ein. Dies entspräche einer Fehlergrenze von nur 1 Proz. während dieselbe bei dem GOWERSschen Apparat 5 Proz. und mehr beträgt. Das FLEISCHL-MIESCHERsche Hämometer liefert gleich genaue Resultate wie die spektrophotometrische Methode, ist also für wissenschaftliche Versuche durchaus geeignet.

c) Die kolorimetrische Doppelpipette von HOPPESEYLER*). Dieselbe besteht (siehe Figur 23) im wesentlichen aus zwei Kammern, einer rechten und einer linken, deren lichte Weite (von vorn nach hinten) 5 mm beträgt. Die Kammer der einen Seite liegt vor, die der anderen Seite hinter einem Glaskörper von 5 mm Dicke (siehe Figur 23 b). Die Begrenzung der Kammern nach vorn und hinten geschieht durch planparallele, geschliffene und polierte Glasplatten, die durch Messingrahmen mit Schrauben aneinander gehalten werden. In jede Kammer mündet unten und oben je ein Rohr, über welches Kautschukschläuche gezogen sind. Die unteren, engen Schläuche sind mit den Gläschen a und a' verbunden, welche in, am Apparat befestigte, Ringe eingehängt werden können. Die ganze Pipette ist an einem Stativ angebracht. In die eine Kammerhälfte kommt nun eine Hämoglobinlösung von genau bekanntem

*) Vergl. HOPPESEYLER-THIERFELDER: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1903. S. 495 ff.

Farbstoffgehalt. In die zweite Kammer wird eine genau abgemessene Menge Blut mit einer bestimmten Menge destillierten Wassers gebracht, und aus einer Bürette allmählich weiter Wasser zugefügt, bis die zu prüfende Blutlösung der Normalhämoglobinlösung genau gleich erscheint. Ist c der Prozentgehalt der benutzten Normalhämoglobinlösung, p das Gewicht der zum Versuche benutzten Blutportion, v das Volumen, zu welchem p verdünnt werden mußte, um gleiche Intensität der Färbung zu erreichen, so ist der Prozentgehalt des Blutes an Blutfarbstoff $= \frac{v \cdot c}{p}$.

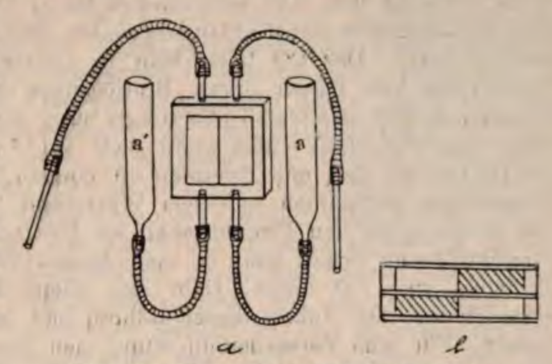



Fig. 23. HOPPE-SEYLER kolorimetrische Doppelpipette.

Es gelingt nun nicht, eine haltbare Normallösung von Oxyhämoglobin zu erhalten, da das krystallinische wie das gelöste O-Hb sich allmählich in Met-Hb verwandelt. Man benutzt deshalb als Normallösung CO-Hb-Lösung, die unverändert bleibt, und muß daher auch das zu untersuchende Blut mit CO sättigen (und ebenso alle, bei dem Versuch benutzten, Verdünnungsflüssigkeiten).

Zunächst bereitet man eine konzentrierte wässerige Lösung von Oxyhämoglobinkrystallen. Möglichst reines Oxyhämoglobin gewinnt man auf folgende Weise*): Man mischt defibriniertes Blut mit dem 10 fachen Volumen einer Chlornatriumlösung, welche auf 1 Volumen gesättigte Salzlösung 9 Volumen Wasser enthält. Man läßt 1—2 Tage an kühlem Orte die roten Blutkörperchen absetzen oder beschleunigt den Absatz durch Zentrifugieren; dann gießt man die Flüssigkeit vom Blutkörperchenbrei ab, bringt diesen mit wenig Wasser und ungefähr gleich viel Äther in einen Scheidetrichter und schüttelt, wodurch man die roten Blutkörperchen in Lösung bringt, filtriert die abgelassene, dunkelrote, wässerige Lösung schnell, läßt sie auf 0° abkühlen, mischt sie mit genau $^1/_4$ ihres Volumens Alkohol, der gleichfalls auf 0° abgekühlt ist, und läßt die Mischung bei 0° (eventuell kälter) einen bis mehrere Tage stehen. Sehr rasch krystallisieren Meerschweinchen-, Ratten-, Eichhörnchen- und Hunde-OHb-Krystalle aus, die, ebenso wie Pferde-OHb, in Wasser relativ schwer löslich sind. Die Oxyhämoglobine von Mensch, Rind, Schwein sind leicht löslich und deshalb schwieriger krystallinisch zu erhalten. Der gebildete Krystallbrei wird in der Kälte abfiltriert und abgepreßt, dann in der Wärme (nicht über 40° C!) in möglichst wenig Wasser gelöst und wieder krystallisieren gelassen. Durch mehrfaches Umkrystallisieren erhält man sehr reines Oxyhämoglobin.

Von den mehrfach umkrystallisierten Oxyhämoglobinkrystallen wird nun eine wässerige Lösung bereitet, und diese durch Durchleiten von Kohlenoxydgas mit CO gesättigt. Das CO wird bereitet**), indem man

*) HOPPESEYLER–THIERFELDER, S. 348.

**) Der CO-Bereitungsapparat ist im Abzug aufzustellen!

in einen Glaskolben oxalsaures Natrium gibt und konzentrierte Schwefelsäure zufließen läßt. Die entwickelten Gase, CO nnd $CO_2$, werden durch eine Waschflasche mit Kalilauge geleitet, durch die die Kohlensäure absorbiert wird. Das CO leitet man in die Oxyhämoglobinlösung. (Beim Durchleiten von Gasen durch Blutlösungen bildet sich stets reichlich Schaum, der oft das Gefäß übersteigt; man stelle daher stets eine Schale unter das Blutgefäß). Man stellt sich auf einmal eine größere Menge CO-Hb-Lösung dar, und bestimmt in einigen Portionen à 10 ccm durch vorsichtiges Abdampfen auf dem Wasserbad und Trocknen und Wägen des Rückstandes den Prozentgehalt an Blutfarbstoff. Von der erhaltenen Standardlösung bringt man in eine Anzahl Glasröhren je 6 ccm, leitet nochmals kurz CO durch, zieht das offene Ende der Röhren aus und schmilzt zu. Der Inhalt dieser Röhren hält sich beliebig lange unverändert. Für eine Versuchsreihe öffnet man eine Röhre, gießt die Flüssigkeit aus und verdünnt sie mit einer sorgfältig abgemessenen Menge CO-gesättigten Wassers, so daß eine, genau 0,3 Proz. CO-Hb enthaltende, Lösung entsteht. Man bringt in ein, mit eingeriebenem Stopfen versehenes, 10 ccm-Maßkölbchen 2 ccm 1 $^0/_0$ NaCl-Lösung, der 2 Tropfen $^1/_{10}$ $^0/_0$ Natronlauge zugesetzt sind, und wägt; dann bringt man aus einer Pipette mehrere Tropfen Blut hinzu, und wägt wieder, wodurch man die angewandte Blutmenge erfährt. Nun füllt man das Kölbchen bis zur Marke mit Aq. dest., leitet CO durch und filtriert (durch ein nicht befeuchtetes Filter) in ein trockenes Gefäß. Von dem Filtrat werden genau 2 ccm mit einer Pipette abgemessen und (durch das Glasröhrchen *a*) in die eine Kammer der Doppelpipette gebracht. In die andere Kammer wird die, 0,3 Proz. CO-Hb enthaltende, Vergleichslösung gegeben. Der Apparat wird so aufgestellt, daß das, von einer matten, weißen Papierfläche reflektierte, Tageslicht auf ihn fällt. Man vergleicht nun die Farbenintensität der beiden Lösungen. Die zu untersuchende Blutlösung soll dunkler sein als die Normallösung. Man gibt aus einer, in $^1/_{10}$ ccm geteilten, Bürette kleine Mengen CO-gesättigten Wassers hinzu, bewirkt durch wiederholtes Senken und Heben des Gläschens *a* eine völlige Mischung der Flüssigkeit und vergleicht die Farbe wiederum mit der der Normallösung, so lange bis gleiche Farbenhelligkeit der Blut- und Normallösung erreicht ist.

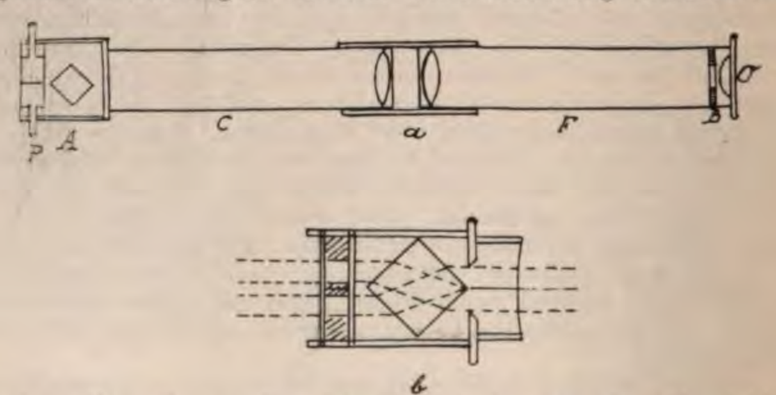



Fig. 24 a. HOPPE-SEYLERs Doppelpipette *P* mit ALBRECHTschem Glaswürfel *A*, Kollimatorrohr *C* und Fernrohr *F*.
Fig. 24 b. Gang der Lichtstrahlen durch den ALBRECHTschen Glaswürfel.

Die Genauigkeit der Bestimmungen mit der HOPPESEYLERschen Doppelpipette kann noch bedeutend erhöht werden durch Anwendung

eines Fernrohres und des „ALBRECHTschen Würfels" (s. Fig. 24). Der ALBRECHTsche Würfel *A* ist ein geschliffener Glaswürfel, der in einem Kollimatorrohr *C* so befestigt ist, daß 2 diagonal gegenüberliegende Kanten des Glaswürfels in der optischen Achse des Kollimatorrohres sowie auch des, mit dem Kollimatorrohr *C* verschraubten, Fernrohres *F* liegen, und daß die, dem Fernrohr zugekehrte, Kante zugleich in der Brennweite der Kollimatorlinse liegt. An dem Kollimatorrohr, vor dem ALBRECHTschen Glaswürfel, wird die Doppelpipette befestigt. Den Gang der Lichtstrahlen zeigt Figur 24b. Das Okular *O* des Fernrohres *F* ist mit einer Blendung *B* mit quadratischer Öffnung abgeblendet. Wird nun das Fernrohr scharf auf die Kante des Würfels eingestellt, so erscheint das Quadrat der Okularblendung durch eine feine Linie in zwei längliche Hälften geteilt. Das Fernrohr kehrt die, vom Glaswürfel gewendeten, Bilder der Pipettenkammern wieder um, und es entspricht nun die rechte Hälfte des Okularquadrates dem Lichte, welches durch die rechte Kammer der Pipette eingefallen ist, und die linke Hälfte dem Lichte der linken Kammer. Da die beiden Hälften des Bildes scharf zusammenstoßen, so ist eine außerordentlich genaue Vergleichung der Intensität des Lichtes, welches durch die beiden, mit Farblösungen gefüllten, Kammern der Doppelpipette fällt, möglich.

d) Die spektrophotometrische Methode. Dieselbe erfordert einen teuren Apparat, der nur in einzelnen Instituten vorhanden sein dürfte, und ein besonderes Einarbeiten in die Methodik. Hier sollen nur die allgemeinen Prinzipien der Methode in knappen Umrissen dargelegt werden.

Bezeichnen wir mit I die Intensität des Lichtes (von einer beliebigen Lichtquelle herrührend) vor dem Durchgange — mit I' die Intensität nach dem Durchgange durch eine Anzahl gleicher Licht-absorbierender Schichten, und werde durch 1 Schicht die Intensität I vermindert auf $\frac{1}{n}$ I, so ist

$$I' = \frac{I}{n^x} \quad \text{(LAMBERTS Gesetz)}$$

und, wenn $I = 1$ genommen wird,

$$I' = \frac{1}{n^x}$$

Als Extinktionskoeffizient bezeichneten BUNSEN und ROSCOE den reziproken Wert der Dicke derjenigen Schicht eines Licht-absorbierenden Mediums, die erforderlich ist, um die Intensität des, durch die Schicht passierenden, Lichtes auf $^1/_{10}$ seines ursprünglichen Wertes ($I' = \frac{1}{10}$ I oder, wenn $I = 1$ genommen wird, $I' = \frac{1}{10}$) herabzudrücken. Es sei diese Dicke $= d$; dann ist $\frac{1}{d} = \varepsilon$ ($\varepsilon$ = Extinktionskoeffizient).

Setzen wir nun $x = d$. $\qquad I'$ sei $= \frac{1}{10}$

Aus

$$I' = \frac{1}{n^x}$$

folgt

$$\log I' = \log 1 - x \cdot \log n = 0 - x \cdot \log n$$

Aus

$$\frac{1}{10} = \frac{1}{n^d} \text{ oder } n^d = 10$$

folgt

$$d \cdot \log n = 1 \text{ oder } \frac{1}{d} = \log n$$

Da $\frac{1}{d} = \varepsilon$, so ist

$$\varepsilon = \log n$$

Oben erhielten wir

$$-x \cdot \log n = \log I', \text{ also } \log n = -\frac{\log I'}{x}$$

folglich

$$\varepsilon = -\frac{\log I'}{x}$$

Wenn wir nun x von konstanter Größe nehmen (= 1 cm), so wird

$$\varepsilon = -\log I'$$

d. h. der Extinktionskoeffizient ist gleich dem negativen Logarithmus der nicht absorbierten Lichtmenge.

Sei z. B. nach dem Durchtreten von Licht durch eine gefärbte Schicht von 1 cm Dicke die übrig bleibende Lichtintensität = $^2/_3$ der ursprünglichen, so ist $\varepsilon = -\log\frac{2}{3} = \log 3 - \log 2 = 0{,}176091$.

Je konzentrierter eine Lösung, desto dünner ist die Schicht, die $I' = \frac{1}{10}$ I macht; die Konzentration c ist d umgekehrt proportional

$$c = \frac{1}{d}$$

Da nun $\frac{1}{d} = \varepsilon$, so ist $\varepsilon$ (der Extinktionskoeffizient) proportional der Konzentration.

Es entspreche nun $\varepsilon$ der Konzentration c und $\varepsilon'$ der Konzentration $c'$, so verhält sich $c : c' = \varepsilon : \varepsilon'$ oder $c : \varepsilon = c' : \varepsilon'$.

Es ist also das Verhältnis von Konzentration und Extinktionskoeffizient $\frac{c}{\varepsilon} = \frac{c'}{\varepsilon'}$, = einer Konstanten A, dem Absorptionsverhältnis VIERORTDS.

Kennen wir nun A, indem wir von einer gefärbten Flüssigkeit einmal genau die Konzentration (durch Wägung, chemische Analyse etc.) und den Extinktionskoeffizienten (für einen bestimmten Teil des Spektrums) genau bestimmt haben, so können wir für jede unbekannte Konzentration $c'$ durch die Bestimmung von $\varepsilon'$ aus

$$c' = \varepsilon' \cdot A$$

die Menge der, in der betreffenden Lösung enthaltenen, Substanz berechnen.

$\alpha$) VIERORDTS Methode der Spektrophotometrie. Durch einen Schlitz im Okular des Fernrohres des Spektroskopes wird eine bestimmte Stelle des Spektrums (Lichtstrahlen von der Wellenlänge $\lambda$ 550—540 bezw. $\lambda$ 541,5—531,5) isoliert. Der Spalt des Spektroskopes ist in zwei senkrechte Hälften geteilt. Die zu untersuchende Lösung kommt in einen Glastrog mit planparallelen Wänden „Hämatinometer" von

1,1 cm Weite (s. Fig. 25). In der unteren Hälfte des Glaskörpers befindet sich der „SCHULTZEsche Glaskörper“: ein Parallelipiped aus geschliffenem Glas von 1 cm Dicke. Das Licht dringt also in dem unteren Teil durch eine Blutschicht von 1 mm, in dem oberen Teil durch eine 11 mm dicke Schicht; es ist also für das, die obere Hälfte durchtretende, Licht, eine besondere, Licht-absorbierende Schicht von 10 mm eingeschoben. Das obere Spektrum erscheint natürlich viel dunkler. Man verändert nun die Weite der unteren Spalthälfte, bis beide Spektren gleich hell sind. Die Weite der Spalthälften ist an Mikrometerteilungen abzulesen. Beträgt z. B. die Weite der oberen Spalthälfte 100, die der unteren 20 Teilstriche, so ist

Fig. 25. Hämatinometer mit SCHULTZEschem Glaskörper.

$$\varepsilon = -\log \frac{20}{100} = \log 100 - \log 20 = 0{,}69897.$$

Bestimmen wir nun (auf chemischem Wege) den Gehalt der untersuchten Lösung an Hb, so erhalten wir aus $\frac{c}{\varepsilon}$ das Absorptionsverhältnis A. Aus A und $\varepsilon'$ können wir andererseits (s. oben) $c'$ berechnen.

Gegen VIERORDTS Methode ist einzuwenden, daß durch die Verbreiterung des Spaltes nicht nur das Spektrum heller sondern auch unrein wird, indem sich Lichtstrahlen anderer Wellenlänge beimischen. Diese Übelstände vermeidet die folgende Methode.

$\beta$) HÜFNERS Methode der Spektrophotometrie. HÜFNERS Spektrometer besitzt einen einfachen Schlitz, dessen Weite bei der Bestimmung nicht verändert wird. Das Licht, das durch die dünnere Hb-Schicht fällt, ist durch ein kleines NICHOLsches Prisma (den Analysator) polarisiert, während das, durch die dickere Schicht gehende, Licht nicht polarisiert ist. Die zwei Lichtbündel liefern zwei übereinander liegende Spektren, von denen das, dem polarisierten Lichtbündel entsprechende natürlich das dunklere ist. Bevor man mit der Bestimmung von $\varepsilon$ beginnt, werden die zwei Spektren gleichgemacht, indem ein Keil von rauchgeschwärztem Glase in den Weg des unpolarisierten Lichtbündels eingeschoben wird. Wenn nun die Hb-Lösung in den Weg des unpolarisierten Lichtbündels eingeschaltet wird, so wird das Spektrum entsprechend verdunkelt. Man bringt nun Lichtgleichheit hervor, indem man ein zweites NICHOLsches Prisma (den Analysator) in die, vom Prisma ausgehenden, Strahlen einschiebt. Dessen Drehung vermindert nur die Intensität des, durch den Polarisator polarisierten, durch die dünnere Hb-Schicht gehenden, Lichtbündels. Der Winkel $\varphi$, um den der Analysator gedreht werden muß, damit Lichtgleichheit eintrete, wird an einer Kreisteilung mit Nonius abgelesen. Es ist dann $I' = \cos^2\varphi$

$$\varepsilon = -\log \cos^2\varphi.$$

HÜFNER bestimmte das Absorptionsverhältnis für zwei verschiedene Stellen des Spektrums: $A_0$ und $A'_0$. Das Verhältnis $\frac{A_0}{A'_0} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon'}$ ist konstant; es ist für Oxyhämoglobin = 1,530 (und zwar für die verschiedensten Tierarten).

Die Bestimmung von zwei nebeneinander bestehenden Blutfarbstoffen, z. B. von OHb und red. Hb, ist möglich, wenn man die

Extinktionskoeffizienten von OHb und red. Hb in zwei bestimmten Regionen des Spektrums kennt.

Sei E der Extinktionskoeffizient von einer, OHb und red. Hb enthaltenden, Blutmischung an der ersten Stelle des Spektrums — E' an der zweiten Stelle des Spektrums,

$A_r$ das Absorptionsverhältnis von red. Hb an der 1. Stelle des Spektrums
$A'_r$ „ „ „ red. Hb „ „ 2. „ „ „
$A_o$ „ „ „ OHb „ „ 1. „ „ „
$A'_o$ „ „ „ OHb „ „ 2. „ „ „
und sei x der Prozentsatz an red. Hb
y „ „ „ OHb
so ist

$$x = \frac{A_r \cdot A'_r (E' \cdot A'_o - E \cdot A_o)}{A'_o A_r - A_o A'_r}$$

$$y = \frac{A_o \cdot A'_o \ (E A_r - E' A'_r)}{A'_o Ar - A_o A'_r}$$

4. **Bestimmung der Gerinnung des Blutes und Nachweis intravitaler Gerinnungen.** Die Schnelligkeit, mit der aus der Ader entlassenes Blut gerinnt, ist stark beeinflußt von der Form des Gefäßes, in welchem es aufgefangen wird, von der Oberflächenbeschaffenheit desselben, von der Menge des aufgefangenen Blutes und schließlich davon, ob das Blut vor der Aufnahme in das Gerinnungsgefäß mit bloßliegendem Gewebe (Wundflächen) in Berührung gewesen ist, oder nicht. Zur Bestimmung der Gerinnungszeit benutze man stets genau gleich große Uhrschälchen aus Glas, mit glatter Innenfläche, gut gereinigt (insbesondere entfettet) und getrocknet. In jedes der Schälchen wird genau die gleiche Menge Blut (z. B. 2 ccm) gegeben. Hierzu benutze man ein kleines Glasgefäßchen, das bis zum Rand gefüllt, 2 ccm faßt, und das an einen Glasstab als Griff angeschmolzen ist. Das Blut wird aus der Carotis mittels eingebundener Glaskanüle entnommen. Man beobachte 1. die Zeit, innerhalb derer sich die erste Andeutung von Gerinnselbildung zeigt, und 2. die Zeit, in der die ganze Blutmasse im Schälchen fest geronnen ist.

Eine Bestimmung zur Gerinnungszeit des Blutes an minimalen Blutmengen hat H. VIERORDT angegeben *). Aus einem frisch hervorquellenden Blutstropfen wird in eine 5 cm lange, 1 mm im Durchmesser haltende Glaskapillare eine ca. $^1/_2$ cm hohe Blutsäule aufgesogen, und von der anderen Seite her in die Kapillare ein gut gereinigtes (mit Wasser, Alkohol, Äther ausgekochtes) weißes Pferdehaar von 20 cm Länge eingeführt. (Die Kapillare darf nicht an der Stelle angefaßt werden, wo sich das Blut befindet; das Pferdehaar darf nur am hinteren Ende gehalten werden.) Jede halbe Minute wird das Pferdehaar um $^1/_2$ cm durch die Blutsäule aus der Kapillare herausgeschoben. Anfangs haftet an demselben kein Blut. Der Moment, wo die Gerinnung beginnt, kennzeichnet sich durch das Auftreten einer rötlichen Verfärbung des Pferdehaares. Sobald das Blut völlig geronnen ist, kommt das Pferdehaar bei weiterem Vorschieben wieder weiß zum Vorschein.

Bestimmung des Fibringehaltes des Blutes. Man benutzt zweckmäßig**) ein kleines Becherglas, das mit einer Kautschukkappe

*) Vergl. SAHLI, S. 615.
**) Vergl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, S. 500.

verschlossen ist. Durch einen kleinen Röhrenansatz in der Mitte dieser Kappe steckt man den Stiel eines ruderförmigen Fischbeinstäbchens, dessen unterer Teil fast den Boden des Becherglases berührt. Man wiegt den gereinigten und getrockneten Apparat, läßt aus der Carotis des Tieres mittels Glaskanüle ca. 20—40 ccm Blut einlaufen, schließt die Kappe und defibriniert. Nach Vollendung der Defibrinierung, und nachdem das Glas vollkommen erkaltet ist, wiegt man und erfährt so die genaue angewandte Blutmenge. Dann nimmt man den Kautschuküberzug ab, gießt destilliertes Wasser zu, rührt gut um und läßt das Fibrin absetzen. Dann gießt man die überstehende klare Lösung ab, gießt noch mehrmals destilliertes Wasser auf und dekantiert wiederholt. Hierauf wird sämtliches Fibrin aus dem Becherglase und vom Fischbeinstäbchen auf ein kleines, gewogenes Filter gebracht und mit destilliertem Wasser, dem anfangs einige Tropfen Kochsalzlösung (zur Lösung von Blutkörperchenglobulin) zugesetzt sind, so lange ausgewaschen, bis die ablaufende Flüssigkeit völlig farblos, und das Fibrin selbst höchstens hellrosarot gefärbt erscheint. Schließlich wäscht man das Fibrin noch einige Male mit siedendem Alkohol und mit Äther, trocknet bei 100—120° im Luftbade und wiegt nach Erkalten über Schwefelsäure.

Untersuchung auf Fibrinferment. Um zu untersuchen, ob eine Flüssigkeit Fibrinferment in sich schließt, bringt man sie in eine Lösung, die Fibrinogen und Salze, aber selbst kein Fibrinferment enthält (also spontan nicht gerinnt) und beobachtet, ob Gerinnung eintritt. So wird z. B. Hydrocelenflüssigkeit durch defibriniertes Blut, das stets freies Fibrinferment enthält, zur Gerinnung gebracht. — Um zu konstatieren, ob genuines (undefibriniertes) Blut Fibrinferment enthalte, läßt man Blut aus der Carotis in Alkohol einlaufen und sucht nach der im „Allgemeinen Teil“ angegebenen Methode Fibrinferment darzustellen, dessen Wirksamkeit man an Hydrocelenflüssigkeit oder an „Salzplasma“ (Darstellung s. S. 349) prüft.

Nachweis intravitaler Gerinnungen durch Selbstfärbung des Tieres. Man narkotisiert das zu untersuchende Tier durch Morphin (0,05 g pro 1 kg Tier), das insbesondere auch das Atemzentrum unerregbar macht (s. „Allg. Teil“). Dann spannt man das Tier auf ein Operationsbrett und bindet in die Carotis wie in die Vena jugularis je eine Glaskanüle ein. Die, in die Jugularis einzubindende, Kanüle wird (ohne Luftblase) mit 0,9 % NaCl-Lösung gefüllt und durch einen, ebenfalls mit NaCl-Lösung gefüllten Kautschukschlauch mit einem, ca. 20 cm über der V. jugularis befestigten, Glastrichter verbunden, in welchen ca. 200 ccm auf 40° C vorgewärmter, konzentrierter Lösung von Indigkarmin in 0,9 % NaCl-Lösung gegeben werden. Es wird sodann die Klemme an der Carotis geöffnet und Blut aus dem Gefäß ausströmen gelassen. (Das Blut kann zu verschiedenen Untersuchungszwecken verwandt werden.) Während das Blut aus der Carotis ausströmt, öffnet man die Klemme an der V. jugularis und läßt die Indigkarminlösung einströmen: möglichst gleich viel, als aus der Carotis ausströmt (was man durch zeitweilige Schließung der Carotisklemme oder durch Verengerung der Kanüle erreichen kann.) Zuletzt läßt man die Carotis dauernd geöffnet und läßt das Tier, unter beständigem Nachströmen von Indigkarminlösung, verbluten. Hat das Herz aufgehört zu schlagen, so schließt man die Jugularisklemme und macht sofort die Sektion. Haut, Unterhautzellgewebe, Lunge, die Schleimhaut des Magens und des Darmes sind intensiv blau gefärbt; Muskeln, Niere, Leber, Herz (also die „parenchymatösen“ Organe mit

regem Stoffwechsel) sind schwach oder kaum gefärbt. Da wo Gefäßverlegungen vorhanden sind, ist der Farbstoff nicht hingedrungen: es finden sich also kreis- bezw. keilförmige helle Stellen in tiefblau gefärbter Umgebung. — Solche Verlegungen sind bei vielen Blutgiften deutlich konstatierbar in Magen, Darm und Lunge. In den Nieren darf man nur dann auf Verlegungen schließen, wenn ein ungefärbter Keil sich deutlich von der (in der Rindenschicht meist nur schwach, in der Grenzschicht gewöhnlich stärker gefärbten) übrigen Gewebsmasse abhebt.

Die schwache Färbung der Rindenschicht der Niere, des Lebergewebes etc. beruht auf lebhafter Reduktion des Indigkarmins zu Indigweiß. Man kann daher die Methode der Selbstfärbung mit Indigkarmin auch zur Beurteilung der Intensität der Stoffwechselvorgänge benutzen (s. das Kap. über Stoffwechsel).

5. **Messung der Transspirationsgeschwindigkeit des Blutes.** Für die Bestimmung der Transspirationsgeschwindigkeit des Blutes benutzt man den im „Allgemeinen Teile“ bereits kurz skizzierten Apparat (s. Fig. 18). *G* ist ein Glasballon von 15—20 L. Inhalt. Durch dessen Hals führt ein fest schließender Kautschukpfropf mit zwei Durchbohrungen. Durch die eine Durchbohrung ist ein langes Glasrohr gesteckt, das bis fast auf den Boden des Kolbens führt, und das oben, rechtwinklig umgebogen, mittels Kautschukstopfens in den seitlichen Tubulus einer Mariotteschen Druckflasche, die wie der große, untere Glaskolben mit Wasser gefüllt ist, gesteckt ist. Durch die zweite Öffnung des Kautschukstopfens führt ein Glasrohr aufwärts zu einem *T*-Rohr. Dessen einer Arm führt zu einem Quecksilbermanometer, der andere Arm zu einem Dreiweghahn und durch diesen mittels eines langen, dicken Gummischlauchs zu dem Blutrezipienten *R*, einer horizontalen, starken Glasröhre mit oben aufgesetztem Tubulus (zum Füllen des Rezipienten). In das andere Ende des Rezipienten *R* ist die Meßkapillare *C* (von einer Länge von ca. 25 cm und einem Lumen von ca. 0,4 mm) mittels Kautschukstopfens befestigt. Das Ende der Kapillare ist hackenförmig umgebogen und führt in das Aufnahmegefäß *S*, ein kleines Kölbchen mit doppelt durchbohrtem Kautschukstopfen (durch die eine Durchbohrung führt das Ende der Kapillare hinab, die andere Öffnung dient zum Entweichen der Luft.) Der Druck in dem Glaskolben soll z. B. 100 mm Hg betragen, also soll das Niveau der Flüssigkeit im unteren Glaskolben $10 \cdot 13{,}5 = 135$ cm unter dem Druckniveau der Mariotteschen Flasche sich befinden. Der Rezipient und die Kapillare werden nun mit Aq. dest. gefüllt. Der Dreiweghahn ist so gestellt, daß die Luft über dem Rezipienten mit der freien Atmosphäre verbunden ist. *S* ist soweit, daß das Ende der Kapillare oben eintaucht, mit der zu untersuchenden Flüssigkeit (also hier Aq. dest.) gefüllt. *S* wird samt dieser Flüssigkeit gewogen. Nunmehr wird das Hg-Manometer kontrolliert, ob es genau 100 mm anzeigt, und hierauf in einem gegebenen Moment der Dreiweghahn so gestellt, daß der Rezipient mit dem Druckgefäß verbunden ist. Nach genau 30 Sek. (man benutzt zum Versuch am besten eine Tertienuhr) wird der Dreiweghahn wieder so gedreht, daß Verbindung zwischen *R* und der atmosphärischen Luft hergestellt ist, und *S* gewogen. Die Bestimmung wird sofort noch zweimal wiederholt. Nunmehr untersucht man das Blut der betreffenden Tierart, an der man Experimente anstellt, indem man in den gut gereinigten und getrockneten Rezipienten und Kapillare das soeben aufgefangene und de-

fibrinierte Blut bringt. Hierauf untersucht man das Blut von Tieren, die bestimmten Agentien (Blutgiften, Peptoninjektion, Austrocknung, Hitzewirkung etc.) ausgesetzt gewesen sind. Die Versuche müssen bei konstanter Temperatur angestellt werden. Deshalb werden Rezipient und Kapillare in den, in Kap. I, S. 47 f. geschilderten, auf 37,5° C. eingestellten, Thermostaten versenkt.

6. **Bestimmung der Alkaleszenz des Blutes.** Für die Titrierung des Blutes mit einer Normalsäure macht es einen großen Unterschied aus, ob vor der Titrierung sämtliche rote Blutkörperchen gelöst werden oder nicht. Nur wenn ersteres der Fall ist, kommen sämtliche (auch die in den roten Blutkörperchen enthaltenen) Basen zur Einwirkung. Exakte Alkaleszenzbestimmungen sind daher an lackfarbig gemachtem Blute vorzunehmen. Die Bestimmung der Alkaleszenz geschieht nach LÖWY*) folgendermaßen: In ein, 50 ccm fassendes, mit einem langen, engen, teilweis graduierten Hals versehenes, Kölbchen werden 45 ccm $^1/_4$ $^0/_0$ Ammoniumoxalatlösung gebracht und dann bis zur Marke 50 (i. e. mit 5 ccm Blut) aufgefüllt. (Die Blutmenge ist durch vorhergehende und nachherige Wägung des Kölbchens genau zu ermitteln). Die Ammoniumoxalatlösung macht das Blut sofort lackfarbig und verhindert gleichzeitig die Gerinnung. Die Titration geschieht mit $^1/_{25}$-Normalweinsäurelösung (Normalweinsäure enthält 7,5 g reine Weinsäure in 1 L. Wasser), unter Anwendung von Lakmoidpapier**), das mit konz. Magnesiumsulfatlösung getränkt ist.

Alkaleszenzbestimmung des Blutes nach SALKOWSKI***). Die SALKOWSKIsche Methode hat den Vorzug, daß sie die direkte Titration des Blutes mit ihren Schwierigkeiten (Eigenfarbe des Blutes, Unsicherheit der Indikatoren wegen Vorhandenseins verschiedener Phosphate) vermeidet. Man bedient sich des „SCHLÖSINGschen Apparates zur Ammoniakbestimmung im Harn". Man bringt 20 g fein zerriebenen Ammoniumsulfats in das große, untere Schälchen des SCHLÖSINGschen Apparates und löst das Salz in 20 ccm dest. Wassers auf. In das obere Schälchen bringt man 10 ccm $^1/_4$-Normalschwefelsäure. In das untere Schälchen gießt man zu dem Ammoniumsulfat 10 ccm lackfarben gemachten (event. mit Natriumoxalat ungerinnbar gemachten) Blutes. Durch das Alkali des Blutes wird aus dem Ammonsulfalt eine entsprechende Menge $NH_3$ frei gemacht. Diese dampft innerhalb von 5—6 Tagen ab und wird vollständig von der $^1/_4$ n.-Schwefelsäure aufgenommen. Zur Bestimmung des Ammoniaks wird die Schwefelsäure zurücktitriert, und zwar muß man zur Titration die ganze $SO_4H_2$-Menge verwenden, weil sich das Volumen derselben im Verlaufe des Versuches ändern kann.

7. **Spektroskopie des Blutes.** Sehr praktisch und handlich für die spektroskopische Untersuchung des Blutes ist das, von SCHMIDT und HÄNSCH (Berlin) konstruierte, Handspektroskop à vision directe (s. Fig. 26). Durch eine Schraubenführung ist der Spalt des Spektroskopes zu erweitern oder zu verengern. Die obere Hälfte des Spaltes kann durch einen Glaskeil, der mit einem, außen hervorragenden, Hebel verbunden ist, abge-

*) LÖWY, Untersuchungen zur Alkaleszenz des Blutes. PFLÜGERS Archiv, Bd. 58.
**) Vergl. BÖCKMANN, Chemisch-technische Untersuchungsmethoden. Berlin 1893.
***) Vergl. SAHLI, l. c., S. 616.

blendet werden. Sie erhält dann Licht durch eine seitliche Öffnung der Messingröhre und einen, im Winkel von 45° gegen die Lichtquelle zu stellenden, Spiegel. Die von dem Spiegel hineingeworfenen Strahlen werden durch die, im Winkel von 45 Grad gegen die Achse des Spektroskopes stehende, Fläche des Glaskeiles reflektiert und nach dem Okular zu geworfen (s. Fig. 26b). Wenn man zwischen den Ausschnitt und den Spiegel (in einem engen Glasrohr) eine Flüssigkeit bringt, so kann man ihr Spektrum (z. B. COHb-Spektrum) mit dem einer Flüssigkeit vor dem Spektroskopspalt (z. B. OHb) vergleichen: die beiden Spektren erscheinen dann übereinander. Zum Vergleich zweier Spektren muß das Spektroskop samt den zu untersuchenden Lösungen und einer Beleuchtungsflamme in passender Weise an einem Stativ (wie es in zweckentsprechender Form von SCHMIDT und HÄNSCH geliefert wird) befestigt werden. Man kann aber auch (zur Beobachtung eines Blutspektrums) sehr bequem das kleine Spektroskop in freier Hand benutzen. Man richtet das Instrument zunächst gegen den Himmel, am besten gegen weiße Wolken, verengert den Spalt des Spektroskopes möglichst stark und zieht das innere Rohr so weit aus, daß man die hauptsächlichsten FRAUNHOFERschen Linien *C, D, E, b, F, G* genau erkennt. Dann hält man die zu untersuchende Flüssigkeit in einem Reagenzröhrchen davor. — Die Lösung muß klar (filtriert) sein. Von größter Wichtigkeit ist es, die richtige Konzentration bei den verschiedenen Farbstoffarten zu wählen. Sehr praktisch ist es, planparallele Kästchen von 1 cm Weite für die Aufnahme der Blutflüssigkeit zu benutzen. Bei einer Schichtdicke von 1 cm sind die OHb-Streifen deutlich bei einer Konzentration von 1 Teil OHb auf 1000 Teile Aq. dest., =1,2—1,4 ccm Blut: 100 ccm Aq. dest., — eben noch sichtbar bei 1 OHb : 100000 Aq. = 1 ccm Blut : 10 Liter Wasser. — Die Prüfung auf OHb und Hb erfolgt am besten mit Lösungen von 1 Teil Blut in 100 ccm 0,1 % Natronlauge (wodurch ganz klare Lösungen erhalten werden). Die OHb-Streifen sind viel deutlicher als der Streifen des red. Hb, weshalb man bei der Untersuchung des red. Hb etwas konzentriertere Lösungen nehmen, bezw. den Spalt des Spektroskopes etwas verengern muß. Noch viel schwächer ist der Absorptionsstreifen des Met-Hb; daher muß man zur Erkennung von Met-Hb relativ konzentrierte Blutlösungen nehmen und den Spalt nach Möglichkeit verengern. Sehr scharf und noch bei sehr starken Verdünnungen zu erkennen ist der Streifen des Hämochromogens oder reduzierten Hämatins.

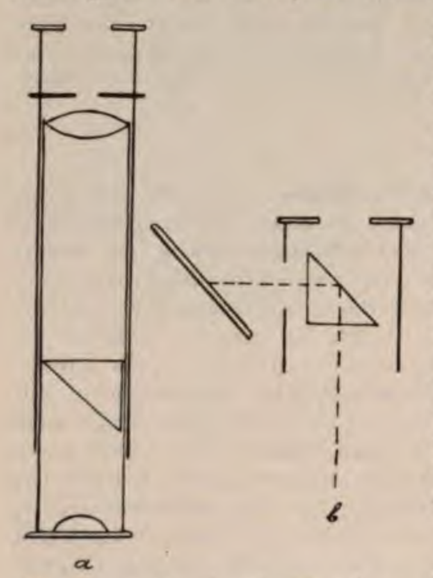



Fig. 26. Spektroskop à vision directe (schematisch).

Das große BUNSENsche Spektroskop zeigt die schematische Abbildung (Fig. 27). Auf einem zentralen Stativ ist das lichtzerstreuende Prisma *P*, sowie drei Röhren *A*, *S* und *F* befestigt. Die Röhre *A* enthält an ihrem peripheren Ende den Spalt *E*, der verengert und erweitert

werden kann. Am anderen Ende ist eine Sammellinse $C$, der Kollimator, so angebracht, daß der Spalt genau im Brennpunkt dieser Linse steht. Licht von der Lichtquelle $L$, das durch die Blutschicht $Bl$ fällt, geht also parallel durch $C$, und wird durch das Prisma $P$ in die Spektralfarben $a$ bis $b$ zerlegt. Ein Fernrohr ist auf das Spektrum $a$ bis $b$ gerichtet und vergrößert dasselbe 6—8 mal. Das Rohr $S$ enthält eine, auf eine Glastafel geritzte, Skala, die durch die Lichtquelle $L'$ beleuchtet,

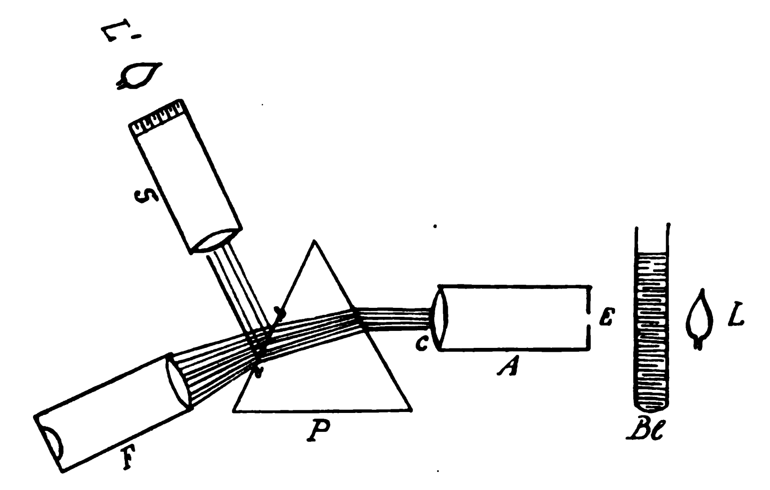



Fig. 27. BUNSENsches Spektroskop.

und deren Bild, von der Fläche $a$ $b$ des Prismas reflektiert, in das Fernrohr ($R$) geworfen wird, so daß es das Spektrum scheinbar deckt, bezw. unter oder über demselben erscheint. Die Skala wird nun geaicht, indem man $A$ gegen eine helleuchtende weiße Wolke richtet und genau notiert, auf welche Skalenteile die hauptsächlichsten FRAUNHOFERschen Linien, insbesondere $C$, $D$ und $E$, fallen. — Auch bei dem großen BUNSENschen Spektroskop ist die Weite des Spaltes, die Intensität der Lichtquellen und die Konzentration der zu untersuchenden Lösungen genau zu regulieren.

# C. Spezieller Teil.

Wir können die Pharmaka, die auf das Blut einwirken, einteilen in:

1. Pharmaka, die die roten Blutkörperchen schädigen: „Blutkörperchengifte".

2. Pharmaka, die auf den Blutfarbstoff verändernd einwirken: „Blutfarbstoffgifte".

3. Pharmaka, die auf die Zahl der roten Blutkörperchen bezw. den Hb-Gehalt des Blutes vermehrend wirken.

4. Pharmaka, die die Lebenseigenschaften bezw. die Zahl der weißen Blutkörperchen beeinflussen.

5. Pharmaka, die die innere Reibung des Blutes ändern.

6. Pharmaka, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verändern.

7. Pharmaka, die die Alkaleszenz des Blutes beeinflussen.

8. Pharmaka, unter deren Wirkung der Gasgehalt des Blutes sich ändert. — Die Änderungen des Gasgehaltes werden, soweit sie nicht als Folge der Veränderung des Blutfarbstoffes unter Nr. 2 abgehandelt werden, in dem Kapitel „Atmung" besprochen werden.

## 1. Blutkörperchengifte.

### A. Gifte, die Auflösung der roten Blutkörperchen bewirken.

Arsenwasserstoff. Arsenwasserstoff, $AsH_3$, ist der Typus eines Blutkörperchen-auflösenden Giftes. Läßt man Tiere $AsH_3$-haltige Luft einatmen, so zeigen sie keinerlei Symptome von seiten des Nervensystems, der Atmungs- und Kreislaufsorgane, wohl aber (nach einigen Stunden beginnende) Zeichen hochgradiger Blutkörperchenauflösung: Rotfärbung des Serums, Hämoglobinurie, Schwellung der Milz, Vergrößerung der Leber, Vermehrung des Gallenfarbstoffes, Zunahme der Konsistenz der Galle, Ikterus. Im Harn soll neben O-Hb auch Met-Hb, sogar Hämatin auftreten können (durch Zersetzung des ausgeschiedenen Hb). Bei mikroskopischer Untersuchung des Blutes findet man neben anscheinend normalen roten Blutkörperchen Schatten, aber immer nur vereinzelt, weil die Stromata rasch aus dem Kreislauf entfernt werden — s. d. „Allg. Teil". Die Auflösung zahlreicher Blutkörperchen kann man konstatieren: a) durch Zentrifugieren des defibrinierten Blutes: das Serum erscheint dann rot gefärbt; b) durch Vermischen von 1 Teil defibrinierten Blutes mit 9 Teilen 0,9% NaCl-Lösung und Absetzenlassen der Mischung: die über dem Blutkörperchenbrei stehende Flüssigkeit ist mehr oder minder rot gefärbt. — Die Blutkörperchen von Kaninchen erweisen sich als viel resistenter als die von Hund und Katze. Es ist dies eine Beobachtung, die wir bei vielen anderen Blutgiften wiederholen werden (vergl. insbesondere bei Kalium chloricum-Vergiftung). Am leichtesten lädierbar durch $AsH_3$ (sowie durch andere Blutkörperchengifte) erweisen sich die Blutkörperchen der Katze (Stadelmann[96]), Joly und Nabias[97]).

Der Antimonwasserstoff soll nach den übereinstimmenden Angaben verschiedener Beobachter ungiftig sein. (?) Auf überlebendes Blut soll seine Wirkung der des $AsH_3$ gleich sein*).

Der Phosphorwasserstoff ist dagegen ein heftiges Gift: er wirkt betäubend bezw. lähmend auf die nervösen Zentralorgane sowie entzündungserregend auf die Lungen. Am Blut dagegen werden keine auffallenden Veränderungen konstatiert**).

Glyzerin bewirkt, Tieren subkutan beigebracht — dagegen nicht bei intravenöser Injektion, und nicht bei innerlicher Verabreichung — Hämoglobinurie (Luchsinger[99]). Beim Menschen wurde nach subkutaner Injektion von Jodoform-Glyzerin sowie nach Injektion von Glyzerin in den schwangeren Uterus Hämoglobinurie beobachtet***). Bei innerer Darreichung ist Glyzerin durchaus ungiftig. — Die Blutkörperchen-auflösende Wirkung des Glyzerins bei subkutaner Injektion beruht nach

*) Kunkel, Handbuch der Toxikologie, S. 268.
**) Kunkel, l. c., S. 251.
***) Kunkel, l. c., S. 427.

FILEHNE[100]) darauf, daß den roten Blutkörperchen, die das mit Glyzerin durchtränkte Gebiet passieren (es müssen ziemlich beträchtliche Mengen Glyzerin zur Hervorrufung der Hämoglobinurie injiziert werden), durch die wasserentziehende Kraft des Glyzerins geschädigt und später im Blutstrom aufgelöst werden. Nach DUJARDIN-BEAUMETZ und AUDIGÉ[101]) sind 8,5—9 g Glyzerin pro 1 kg Tier tödlich.

Seifen. Wässerige Lösungen von Natron- und anderen Seifen zeigen Giftwirkungen, wenn sie ins Blut gespritzt werden. Sie lösen unter anderem rote (und weiße) Blutkörperchen auf. Diese Giftwirkung beruht nach BOTTAZZI[105]) auf der Dissoziation der Seifenlösungen und dem Freiwerden von NaOH: Natronlauge, in äquivalenten Mengen eingespritzt, bringt die gleiche Giftwirkung hervor.

Die Seifen der Alkalien wirken außerdem auch dadurch giftig, daß sie, zu Blutserum zugesetzt, einen Niederschlag von Kalkseife hervorrufen*).

Solvine. Solvine nennt man die ätherschwefelsauren Salze der Fettsäuren. Ricinolsolvin („Polysolve“) ist z. B. das Salz der Ricinolätherschwefelsäure. Die Solvine lösen bei direktem Zusatz die roten Blutkörperchen auf (noch bei einer Verdünnung von 1 : 7000). Sie sind daher bei intravenöser Injektion intensiv giftig (nach Art der Saponine): 0,4—0,5 g pro 1 kg Tier wirken tödlich (KIWULL[107])).

Gallensäuren wirken, dem Blute direkt zugesetzt wie auch bei intravenöser Injektion, intensiv Blutkörperchen-auflösend (RYWOSCH[108])).

Saponinsubstanzen. Unter dem Namen Saponinsubstanzen faßt man eine große Anzahl von glykosidischen Stoffen zusammen, welche das Gemeinsame haben, daß sie fein verteilte Niederschläge am Absetzen hindern, daß sie in wässeriger Lösung stark schäumen, kratzend schmecken, in der Nase Niesen, subkutan eingespritzt Entzündung erregen, und in Berührung mit den roten Blutkörperchen diese auflösen, — aber vom Darmkanal nur wenig oder gar nicht resorbiert werden. Chemisch betrachtet, gehören sie zu mehreren Reihen, von denen namentlich die Reihe $C_nH_{2n-8}O_{10}$ viele Glieder hat. Der Wirkung nach gehören zu den Saponinsubstanzen auch einige Glykoside von total anderer Zusammensetzung (z. B. das Paridin, $C_{18}H_{28}O_{71}$ aus Paris quadrifolia). — Im ganzen kann man ca. 150 Pflanzenarten, die 30 Familien angehören, aufzählen, welche Saponinsubstanzen enthalten**). Nachstehend sind die wichtigsten Saponinsubstanzen (nach KOBERT) aufgeführt:

Saponin aus Anagallis arvensis, Primula veris, Limosella aquatica, Soldanella sp., Trientalis sp. (lauter Primulaceae) Herniaria sp., Yucca sp.

Sapotoxin aus Quillaja Saponaria (Seifenwurzel), Sapindus Saponaria (Seifenbaum), Agrostemma Githago (Kornrade), Gypsophila Struthium (weiße Seifenwurzel).

Senegin aus Polygala Senega (Senegawurzel).

Cyklamin aus Cyclamen sp. (Alpenveilchen etc.).

Saporubrin aus Saponaria officinalis (rote Seifenwurzel).

Sarsasaponin, Smilaxsaponin, Parillin aus Smilax sp. (Sarsaparille).

Melanthin aus Nigella sativa (Schwarzkümmel).

Digitonin aus Digitalis purpurea.

Quillajasäure aus Quillaja Saponaria.

Polygalasäure aus Polygala Senega.

*) KUNKEL, l. c., S. 492.

**) Vergl. KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart 1893, S. 465 ff. — KUNKEL, l. c., S. 885 ff.

Die Saponine der Seifenwurzel, Sapotoxin und Quillajasäure, können als Prototype der Gruppe gelten. Innerlich eingeführt, verursachen sie selbst in großen Dosen nur Kratzen, Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall, aber keine resorptiven Wirkungen. Bei Einführung in die Lidspalte machen sie heftige Augenentzündung. Bei subkutaner Injektion bewirken sie Eiterung ohne Bakterien, werden aber nicht oder nur äußerst langsam resorbiert. Bei Einführung in das Blut wirkt das Sapotoxin schon zu 0,5 mg, die Quillajasäure zu 1 mg pro 1 kg Tier tödlich, und zwar bei diesen kleinen Dosen, ohne grob-anatomische Veränderungen zu verursachen; nur eine Abnahme der roten Blutkörperchen ist schon intra vitam nachweisbar. Bei intravenöser Einführung größerer Dosen kommt es unter anderem zu intensivster Darmentzündung, die von der durch Phallin nicht zu unterscheiden ist (s. bei Phallin).

Direkt zu Blut hinzugesetzt, bewirken die Saponine Auflösung der roten Blutkörperchen, und zwar noch in außerordentlich großer Verdünnung (bis zu 1:100000 0,75% NaCl-Lösung). Am intensivsten wirkt in dieser Beziehung das Cyklamin, ferner die Sarsaparillsaponine und das Digitonin; wesentlich schwächer das Sapotoxin und das Senegin. Dieser Unterschied zeigt sich auch bei intravenöser Einspritzung: Cyklamin und Sarsasaponin bewirken rasche Auflösung der roten Blutkörperchen und führen deshalb zu Hämoglobinurie; die Sapotoxine lösen Blutkörperchen weit langsamer auf, sie bewirken daher niemals Hämoglobinurie.

Die Saponine vermehren außerdem die Gerinnungstendenz des Blutes ganz außerordentlich und führen, in einigermaßen bedeutenden Mengen eingespritzt, zu intravitalen Gerinnungen.

Die Saponine sind schließlich Muskelgifte und Herzgifte, sowie allgemeine Prtoplasmagifte.

Helvellasäure (empirische Formel $C_{12}H_{20}O_7$), das Giftprinzip der Morchel. Der ausgepreßte Saft der Morchel wirkt im Tierversuche nach den Untersuchungen von Boström[117]) und Ponfick[118]) als ausgesprochenes Blutkörperchen-auflösendes Gift. Die Blutuntersuchung zeigt zahlreiche Schatten. Das Blutplasma ist rotgefärbt. Nach 10 bis 12 Stunden (manchmal schon nach 6 Stunden) beginnt Ikterus. Nach 24 Stunden tritt Hämoglobinurie ein; das Hämoglobin erscheint in Tröpfchen; der Gehalt des Harns an Blutfarbstoff kann sehr bedeutend werden. Die Harnkanälchen sind von massenhaften Hämoglobinzylindern angefüllt; diese hemmen mechanisch die Urinentleerung; dadurch kann es zu Anurie ev. zu Urämie kommen (s. bei chlorsaurem Kalium). — Beim Menschen wurde bei Morchelvergiftung sehr häufig Ikterus, dagegen nicht Hämoglobinurie beobachtet*).

Ätherisches Filixextrakt. Bei Vergiftungen mit Extractum filicis maris äthereum wird häufig Ikterus beobachtet. Dieser hat seine Ursache in der rapiden Auflösung zahlreicher roter Blutkörperchen. Grawitz konnte in 10 von 12 Vergiftungsfällen am Menschen akute Verminderung der Blutkörperchenzahl konstatieren; einmal war — als Zeichen intensiver Blutkörperchenauflösung — das Plasma rot gefärbt[121]). — An Magen- und Darmschleimhaut beobachtet man starke gleichmäßige Blutüberfüllung, häufig auch Blutungen (vergl. bei Phallin). — Georgiewsky[122]) beobachtete bei experimentellen subchronischen Vergiftungen

*) Kunkel, l. c., S. 1060.

an Tieren massenhaften Zerfall von roten Blutkörperchen mit Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes des Blutes. In der Leber zeigte sich reichlich eisenhaltiges Pigment; dasselbe verschwindet aber bald wieder; später findet sich dann Fe-haltiges Pigment in Milz und Knochenmark.

Phallin. Phallin ist ein Toxalbumin, das KOBERT aus dem Knollenblätterpilz, Amanita phalloides, dargestellt hat*). — Es ist ein außerordentlich intensiv Blutkörperchen-auflösendes Gift. Noch in einer Verdünnnng von 1:125000 zu Blut zugesetzt, bewirkt es Auflösung der roten Blutkörperchen. Spritzt man einem Hunde, einer Katze, einem Kaninchen auch nur $^1/_2$ mg Phallin pro 1 kg Tier intravenös ein, so kann man in dem, nach 20—30 Minuten gewonnenen, Aderlaßblut bereits Rotfärbung des Serums konstatieren. Wird um diese Zeit Harn gelassen, so ist derselbe bereits rotweinfarbig. — Das Phallin beschleunigt außerordentlich die Gerinnung; noch bei einer Verdünnung von 1:80000 ist dieser Einfluß deutlich nachweisbar. In stärkerer Konzentration eingespritzt, ruft es intravitale Gefäßverlegungen hervor. Das Leichenblut, soweit es noch nicht geronnen ist, zeigt wenig Neigung zum Gerinnen. — Läßt man extra corpus Phallin auf Blut einwirken, so bleibt das gelöste Hb dauernd unverändert. Im Harn dagegen tritt neben O-Hb auch Met-Hb auf, ferner ein Hb-Derivat, das dem Hämatin in mancher Beziehung ähnlich ist, indem es braun aussieht, in Wasser unlöslich ist oder es leicht wird, und (verdünnt) an sich kein Spektrum zeigt, aber leicht, wenigstens zum Teil, in Hämochromogen umgewandelt werden kann. Diese Substanz tritt namentlich bei Darreichung des Phallins in nicht tödlicher Dosis — und zwar auch ohne Hb und Met-Hb — im Harn auf, wo sie zu großen Klumpen verbacken kann. Mikroskopisch zeigen diese Gebilde die größte Ähnlichkeit mit Konglomeraten von BOSTRÖMS Hämoglobintröpfchen bei Morchelvergiftung. — Als Folge der Blutkörperchenauflösung tritt auch intensiver Ikterus und Ausscheidung von Gallenfarbstoff und Gallensäuren in den Harn auf.

Bienengift. Verreibt man einige Hundert der, an den Stacheln der Bienen sitzenden, Giftdrüsen mit einigen ccm 0,9 % NaCl-Lösung und neutralisiert vorsichtig mit einigen Tropfen verdünnter Sodalösung, so wirkt dies Extrakt sowohl bei direktem Zusatz zu Blut als bei intravenöser Einspritzung stark Blutkörperchen-auflösend. Als Folgen der Blutkörperchenauflösung tritt Rotfärbung des Serums, Polycholie und Ikterus, eventuell auch Hämoglobinurie ein (LANGER [123, 124])).

Schlangengift. Das Gift verschiedener Giftschlangen soll, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und dem Blut von Tieren zugesetzt, die roten Blutkörperchen auflösen und die Hb-Streifen allmählich zum Verschwinden bringen. RAGOTZI [274]) beschreibt Formveränderungen und Auflösung an den roten Blutkörperchen des Frosches. — Bei der Sektion durch Schlangengift Verstorbener wird über sinnfällige Blutveränderungen nichts berichtet**).

Blutkörperchen auflösende Planzenstoffe unbekannter Zusammensetzung: Canadin (aus Hydrastis canadensis, Ranunkulacee) löst rote Blutkörperchen auf und führt zu Hämoglobinurie und zu Ausscheidung von Parhämoglobinkrystallen***) (v. BUNGE [125])). Cephalanthin (aus

*) KOBERT, l. c., S. 457 ff.

**) KUNKEL: l. c. p. 1004.

***) Vergl. KOBERT: Lehrbuch der Intoxikationen, II. Aufl., 1. Abt. Stuttgart 1902, S. 95.

Cephalanthus occidentalis, Rubiacee) bewirkt Ikterus, Hämoglobinurie und Methämoglobinurie (MOHRBERG[126])).

## B. Gifte, die morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen bewirken.

Chlorsaure Salze. Die Chlorate zeigen den roten Blutkörperchen der verschiedenen Säugetiere gegenüber ein ganz eigentümliches Verhalten. Fügt man zu 1 Teil Kaninchenblut 9 Teile mit dem Blutserum isosmotischer $NaClO_3$-Lösung, so zeigen die Blutkörperchen zunächst — durch viele Stunden hindurch — gar keine Veränderung. Dann beginnt das Blut sich rotbraun zu färben: das OHb verwandelt sich in den Blutkörperchen zu Met-Hb. Die Erythrocyten bleiben dabei ungelöst: die, über dem Blutkörperchenbrei stehende, Flüssigkeit ist wasserhell bezw. leicht gelblich — nicht rot — gefärbt. Nach längerer Zeit (24 Stunden), nachdem die roten Blutkörperchen vollständig sedimentiert haben, bemerkt man jedoch, daß die Sedimentschicht nicht glatt nach oben abschneidet, sondern daß über ihr eine dunkelbraunrote Wolke von gelöstem Blutfarbstoff lagert; nach 48 Stunden ist die Blutkörperchenschicht ganz verschwunden und an ihre Stelle schwarzbraune Met-Hb-Lösung getreten: dieselbe bleibt als dunkle Farbwolke am Boden sitzen und diffundiert nur äußerst langsam nach oben. — Das $ClO_3Na$ wirkt also auf die roten Blutkörperchen des Kaninchens schließlich schädigend ein, aber doch nur äußerst langsam und allmählich. Ganz ähnlich wie Kaninchenblut verhält sich Meerschweinchenblut. Viel geringere Resistenz zeigen die Blutkörperchen von Hund und Katze. Über die Resistenz des Blutes von Kaninchen, Hund und Mensch hat v. LIMBECK[140]) interessante Versuche angestellt.

v. LIMBECK bestimmte zunächst die „isotonische Grenzkonzentration" (HAMBURGER) der drei Blutarten für NaCl, $NaNO_3$, $NaClO_3$:

| | NaCl | $NaNO_3$ | $NaClO_3$ |
|---|---|---|---|
| Kaninchen | 0,55 % | 0,75 % | 0,85 % |
| Hund | 0,45 „ | 0,70 „ | 0,70 „ |
| Mensch | 0,45 „ | 0,70 „ | 0,75 „ |

Ferner ermittelte v. LIMBECK die Zeit, nach welcher Lösung von roten Blutkörperchen in einer konzentrierteren (3 %) NaCl-Lösung, bezw. in 1% $NaClO_3$-Lösung eintritt. (Vermischung von je 5 ccm Blut mit je 5 ccm 3% NaCl-Lösung, bezw. 1% $NaClO_3$-Lösung; — Entnahme von je 1 ccm der Mischung in Zeiträumen von 1/2—1 Std. und Einbringen in 10 ccm 0,6% NaCl-Lösung; — Absetzenlassen zur Konstatierung, ob Hb in Lösung gegangen ist.)

| | 3% NaCl | | 1% $NaClO_3$ | |
|---|---|---|---|---|
| | bei Zimmertemp. | bei 37° C. | bei Zimmertemp. | bei 37° C. |
| Kaninchen | 24 Std. | 12 Std. | 11 1/2 Std. | 5 Std. |
| Hund | 4 „ | 2 „ | 4 „ | 1 „ |
| Mensch | 16 „ | 4 „ | 8 1/2 „ | 2 „ |

v. LIMBECK vermischte des weiteren je 5 ccm defibrinierten Blutes mit NaCl- bezw. $NaClO_3$-Lösungen in den oben angegebenen Grenzkonzentrationen, brachte die Blutmischungen in einem Schüttelapparat in einen Raum von 37° C und machte in bestimmten Zeitintervallen Blutkörperchenzählungen. Das Resultat derselben ist in der nachstehenden Tabelle niedergelegt.

| Versuchsobjekt | Zeit | Isot. NaCl.-Lösung | Isot. $NaClO_3$-Lösung | Farbe |
|---|---|---|---|---|
| Kaninchen | Vor Beginn | 5 380 000 | 5 380 000 | rot |
| | Nach 1½ Std. | — | 5 880 000 | rot |
| | „ 4 „ | 5 440 000 | 6 000 000 | rot |
| | „ 20 „ | 5 320 000 | 5 560 000 | braunschwarz |
| | „ 29 „ | 5 680 000 | gallertartig, nicht zählbar | schokoladefarben |
| | „ 48 „ | 1 920 000 | | |
| Hund | Vor Beginn | 5 420 000 | 5 420 000 | rot |
| | Nach 1½ Std. | — | 5 820 000 | braunrot |
| | „ 4 „ | 6 160 000 | 2 720 000 | schokoladefarben |
| | „ 20 „ | 6 200 000 | gallertartig, nicht zählbar | |
| | „ 29 „ | 5 120 000 | | |
| | „ 48 „ | 3 120 000 | | |
| Mensch | Vor Beginn | 5 800 000 | 5 800 000 | rot |
| | Nach 3½ Std. | — | 5 880 000 | braun |
| | „ 6 „ | — | 2 880 000 | |
| | „ 24 „ | 5 360 000 | gallertartig, nicht zählbar | |
| | „ 48 „ | 2 670 000 | | |

v. Limbeck zeigte schließlich, daß schon sehr geringe Mengen $NaClO_3$ bei genügend langer Einwirkung Hundeblutkörperchen aufzulösen vermögen. Er vermischte defibriniertes Hundeblut mit gleichen Teilen 0,45% NaCl-Lösung, fügte 0,07 Proz., 0,035 Proz., 0,0175 Proz. $NaClO_3$ hinzu, brachte die Blutproben in den Schüttelapparat bei 37° C und zählte nach verschiedenen Zeiten:

| | Nach 16 Std. | Nach 18½ Std. | Nach 20 Std. |
|---|---|---|---|
| Probe mit 0,07 % $NaClO_3$-Gehalt | 2 800 000 | Alle r. Blk. gelöst | Alle r. Blk. gelöst |
| „ „ 0,035 % „ | 2 960 000 | 2 870 000 | Alle r. Blk. gelöst |
| „ „ 0,017 % „ | 2 700 000 | 2 990 000 | 1 130 000 |

v. Limbeck hat auch vergleichende Versuche über die Resistenz des Blutfarbstoffes von Kaninchen, Hund und Mensch gegen den zerstörenden Einfluß von Natronlauge bezw. Essigsäure angestellt. Blutlösungen, die nach dem Fleischlschen Hämoglobinometer gleichen Farbstoffgehalt aufwiesen, wurden mit 10% NaOH bezw. 10% $C_2H_4O_2$ versetzt und die Zeit bestimmt, nach welcher die OHb-Streifen nicht mehr erkennbar waren.

| | 10% NaOH | 10% $C_2H_4O_2$ |
|---|---|---|
| Kaninchen . . . . . | Nach 17 Min. | Nach 28 Min. |
| Hund . . . . . . . | „ 1¼ „ | „ 6 „ |
| Mensch . . . . . . | „ 1½ „ | „ 18 „ |

Entsprechend dem Verhalten in vitro, erweisen sich die roten Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten in vivo (bei resorptiver $NaClO_3$-Vergiftung) sehr verschieden widerstandsfähig. Kaninchen zeigen auch bei Verabreichung sehr großer (tödlicher) Dosen bezw. bei öfter wiederholter subkutaner Injektion beträchtlicher Mengen (2 g pro die durch fünf Tage hindurch) keinerlei morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen, auch keine Abnahme der Zahl derselben. Ebensowenig

erfolgt (außer an der Stelle, an der die Injektion gemacht ist) irgendwelche Veränderung des Blutfarbstoffes. Das chlorsaure Natrium bezw. Kalium ist in der Tat für Kaninchen kein Blutgift; Kaninchen sterben erst durch sehr große Dosen $NaClO_3$ infolge allgemeiner Salzwirkung. — Am wenigsten widerstandsfähig sind Katzen. Während Kaninchen erst durch 5–6 g $NaClO_3$ subkutan getötet werden, ist die tötliche Dosis für eine erwachsene Katze 1—1$^1/_2$ g subkutan. Der Hund verträgt viel größere Dosen $NaClO_3$ als die Katze, aber weit kleinere als das Kaninchen. Er zeigt – aber erst nach längerer Einwirkung — Veränderung der Erythrocyten und Abnahme ihrer Zahl. — Der Mensch verhält sich dem Hunde ganz ähnlich. (Über die Veränderungen des Blutfarbstoffes wird weiter unten bei Besprechung der Met-Hb-bildenden Gitte berichtet.)

Die Veränderungen der Erythrocyten vom Menschen bei Vergiftung mit chlorsaurem Kalium schildert RIESS[143]) folgendermaßen:

„Ein großer Teil der roten Blutkörperchen (ca. $^1/_4$—$^1/_5$) ist im Hauptteil seines Stromas vollständig entfärbt und enthält nur Reste seines farbigen Inhaltes in Form kleiner, meist rundlicher Kügelchen und Körperchen, die in der Zahl von 1—5 im Stroma zerstreut liegen. Dabei sind diese, übrigens scharf konturierten, entfärbten Körperchen meist etwas, einige bedeutend kleiner, als die normalen roten Blutkörperchen und fast sämtlich von länglicher elliptischer oder ovoider Form. Ähnliche Hb-gefärbte Kügelchen wie in diesen Körperchen finden sich auch reichlich zwischen denselben frei im Serum."

Die Veränderungen der roten Blutkörperchen beim Hund beschreibt MARCHAND[142]):

„Einem Hund, der 7 g + 5 g + 5 g $ClO_3Na$ innerlich erhalten, wird am folgenden Tage Blut entnommen. Die roten Blutkörperchen zeigen sich zum größten Teile wohlerhalten. Dazwischen finden sich indessen zahlreiche kleine, geschrumpfte, entfärbte und stark verkleinerte, zusammengefaltete oder solche mit abgeschnürten Kügelchen am Rande, außerdem ziemlich zahlreiche farblose, blasse Ringe, welche hier und da ein Körnchen Farbstoff enthalten, außerdem zahlreiche blasse Körnchen (Blutplättchen). Die farblosen Blutkörperchen erscheinen relativ zahlreich und unverändert."

Weitere Versuche MARCHANDS zeigten, daß deutliche morphologische Veränderungen bezw. Zerfall und Auflösung von roten Blutkörperchen immer erst nach einer gewissen Zeit (24 Stunden und mehr) auftreten, während die Veränderung des Blutfarbstoffes (Met-Hb-Bildung) viel früher — bereits nach einigen Stunden — deutlich nachweisbar ist. Damit stimmen die Beobachtungen anderer Autoren (z. B. v. LIMBECKS) überein, die bei perakuter Vergiftung mit sehr großen Dosen, die in weniger als 24 Stunden zum Tode führen, keine Veränderung der roten Blutkörperchen (abgesehen von Met-Hb-Bildung) und keine Abnahme der Zahl konstatieren konnten. Im Gegenteil wird mehrfach über Zunahme der Erythrocytenzahl — entsprechend einer intensiven Eindickung des „teerartigen" Blutes — sub finem vitae berichtet (vergl. den Abschnitt über Transspiration des Blutes).

Die Veränderungen des Katzenblutes bei Vergiftung mit chlorsaurem Natrium schildert MARCHAND folgendermaßen:

„Ein Kater von 2,2 kg erhält abends $7^1/_2$ Uhr 2,2 g $NaClO_3$ in 50 ccm Milch. Am nächsten Vormittag ($10^1/_2$ Uhr) ist das Blut rotbraun und zeigt einen deutlichen Streifen im Rot. Die mikroskopische Untersuchung der Blutprobe (sofort nach der Entnahme) ergibt eine höchst auffallende Veränderung: Ein Teil der roten Blutkörperchen nimmt alsbald Geldrollenbildung an; dazwischen liegen außerordentlich zahlreiche kleine Mikrocytenformen, etwa halb so groß als die normalen roten Körperchen; die meisten sind gefärbt (ungefähr ebenso stark oder etwas stärker als letztere) und kugelig; andere sind entfärbt, etwas zusammengefaltet, oder in ganz zarte, blasse Ringe umgewandelt. Die Zahl der so veränderten Blutkörperchen beträgt ungefähr ein Drittel der Gesamtmenge. Die farblosen Blutkörperchen erscheinen etwas vermehrt: sie sind wohlerhalten und kontraktil. Nach weiteren $5^1/_4$ Std. ist die Menge der Mikrocyten und ganz entfärbten kleinen Körperchen so groß, daß dieselben vielfach zu dichten Haufen zusammengeballt sind, welche die Geldrollen dicht umgeben. Vielfach sind in der Flüssigkeit auch ganz kleine, glänzende, gelbliche Körnchen sichtbar, auch farblose Ringe mit solchen."

Ein zweiter Versuch (1,24 g $ClO_3Na$ pro 1 kg Katze innerlich) ergab, daß Met-Hb-Bildung nach 3 Stunden, morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen nach 6 Stunden bereits deutlich nachweisbar waren. Das Blut der Katze ist also noch viel empfindlicher gegen das $NaClO_3$ als das Blut des Hundes: die Erscheinungen des Zerfalles der roten Blutkörperchen sind sehr viel intensiver und treten viel früher ein als beim Hund; die letale Dosis ist dementsprechend eine viel geringere: 1,24 g pro 1 kg für die Katze, 2—3 g pro 1 kg für den Hund.

Marchand stellte schließlich Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen an, fand aber bei diesen Tieren durchaus keine Veränderungen der roten Blutkörperchen. — Meerschweinchen gehen, wenn man ihnen $ClO_3Na$ in Substanz zum Futter zumischt, infolge von Verätzungen bezw. Entzündungen des Magens zugrunde, Kaninchen aber erst auf sehr große Dosen $ClO_3Na$ infolge allgemeiner Salzwirkung (s. oben).

Marchand hat schließlich die Veränderungen der Organe genau beschrieben, die als Folgen des Blutkörperchenzerfalles bei $ClO_3Na$-Vergiftung bei Hund und Katze (und ebenso auch beim Menschen, dagegen nicht beim Meerscheinchen und Kaninchen) auftreten. — Das Hämoglobin wird in den Leberzellen zu Gallenfarbstoff umgewandelt; die Leberzellen erscheinen daher mit gelbbräunlichen Farbpartikeln (die sich in Wasser nicht lösen und bei Formaldehyd- wie Alkoholhärtung erhalten bleiben) erfüllt. Die Galle ist sehr reich an Farbstoff, sehr konzentriert, ungemein zähflüssig. Infolgedessen kommt es zu Verstopfung der Gallenausführgänge und zu Ikterus.

Marchand beschreibt noch folgende mikroskopische Veränderungen der Leber vom Hund: „Besonders bemerkenswert ist das Vorhandensein sehr zahlreicher Pigmenthäufchen von rötlich-brauner Farbe, welche zweifellos in den Blutkapillaren selbst sitzen und dieselben stellenweise vollständig verstopfen. Zwischen ihnen und den Leberzellen ist die Kapillarwand erkennbar. Das Pigment bildet meistens rundliche Körner von verschiedener Größe, welche zu größeren Ballen vereinigt und allem Anschein nach an zellige Elemente gebunden sind. Dafür spricht das Vorhandensein eines gefärbten, rundlichen Kernes inmitten des Pigmenthäufchens."

Tatsächlich sind diese Gebilde geschwollene, mit Blutkörperchentrümmern erfüllte Endothelzellen der Leberkapillaren. Sehr schön kann man diese Phagoendothelien bei der, durch $NaClO_3$ vergifteten. Katze sehen, wenn man einen Gefrierschnitt durch das frische Präparat — besser noch nach vorheriger Formolbehandlung — anlegt und zur Darstellung der Kerne mit wässeriger Hämatoxylinlösung färbt. Man erhält dann ähnliche Bilder wie sie Figur 9 auf Tafel I wiedergibt (vergl. den „Allgemeinen Teil" S. 341).

Die Milz der Chlorat-vergifteten Hunde fand MARCHAND bei akuter bezw. subakuter Vergiftung nicht erheblich vergrößert, aber von sehr dunkler, fast schwarzbrauner Farbe. Es fanden sich in der Pulpa zahlreiche, in Lösung und Zerfall begriffene, rote Blutkörperchen; in einem Falle von älterer Vergiftung eine sehr reichliche Anhäufung von körnigem, rotbraunem Pigment, welches größtenteils an die Zellen der Pulpa gebunden war. — Die Milz der Katzen zeigt — entsprechend dem rascheren Blutkörperchenzerfall — auch bei akuter Vergiftung (Tod in 24 Stunden) bereits deutliche Schwellung, derbe Konsistenz, an der Oberfläche dunkelviolette, auf dem Durchschnitt dunkelschokoladebraune Farbe.

„Bei der mikroskopischen Untersuchung des frischen Organes (Katzenmilz) zeigt sich die Pulpa ganz vollgestopft mit Blutkörperchen in allen Stadien zwischen normal geformten und unregelmäßig gestalteten, stark verkleinerten und vollständig entfärbten. Sehr zahlreiche Pulpazellen enthalten dieselben kleinen Körperchen in großer Menge, wodurch sie sehr vergrößert sind. Die Färbung derselben ist blaß-bräunlich; nirgends findet sich wirkliches Pigment; indessen ist die Größe der eingeschlossenen Mikrocyten im ganzen etwas geringer als die der freiliegenden, ihre Färbung etwas dunkler" (MARCHAND).

Tatsächlich gehen diese runden gelben Körperchen — falls nur das Leben genügend lange währt — in den Pulpazellen in körniges braunes Pigment über. Es entstehen dieselben Bilder, wie sie in Figur 10 auf Tafel I für die Milz der Katze bei Pyrodinvergiftung wiedergegeben sind.

Der Auflösung zahlreicher Erythrocyten im Blute entsprechend, muß eine große Menge Hämoglobin frei werden. Dieses wird (soweit es nicht durch die Leberzellen in Gallenfarbstoff umgesetzt wird) durch die Nieren ausgeschieden. Der Harn enthält daher O-Hb; jedoch sind die O-Hb-Streifen oft sehr schwach: der Blutfarbstoff wird meistens bereits in der Harnblase weitgehend umgewandelt. Dementsprechend findet sich zuweilen Met-Hb neben dem O-Hb. Häufig ist aber weder der Met-Hb- noch die O-Hb-Streifen zu erkennen. Der Urin ist dunkelbraun gefärbt und enthält braunes körniges Sediment. Dasselbe ist bei Katzen so reichlich, daß es zu einer festen Masse zusammenbacken kann, die geradezu einen Ausguß der Blase bildet. Dieses Sediment ist in Wasser nicht löslich; auf Zusatz von Alkali löst es sich zum Teil. Das Filtrat läßt keinen deutlichen Absorptionsstreifen erkennen; auf Zusatz von Schwefelammonium tritt aber der Streifen des reduzierten Hämatins auf. In den Pigmentmassen ist also das Hb zu Hämatin — und noch weiteren Zersetzungsprodukten — umgewandelt. — Die Ausscheidung des Hb erfolgt hauptsächlich in den Tubuli contorti. Ist der Harnstrom nicht mehr kräftig genug, die ausgeschiedenen Hb-Massen fortzubewegen (ist die, der $ClO_3Na$-Aufnahme folgende, Polyurie vorübergegangen), so bleiben sie liegen und füllen die Harnkanälchen mit Hb-Zylindern aus. Die Ausscheidung von Hb bedeutet für die Nierenepi-

thelien keine direkte Schädigung — so wenig wie die Ausscheidung von Harnstoff oder von Indigkarmin (Marchand). Die Nierenzellen erscheinen daher (abgesehen vielleicht von mechanischer Kompression durch die Hb-Zylinder) nicht verändert, ihre Kerne gut färbbar. — Die Verstopfung der Harnkanälchen kann aber die Harnausscheidung unmöglich machen: es kommt dann zu Retention von Harnbestandteilen, zu Urämie. Tatsächlich erfolgt der Tod bei der subakuten Chloratvergiftung beim Menschen unter urämischen Erscheinungen infolge der vollständigen Infarcierung der Harnkanälchen durch Hb-Zylinder.

Hydroxylamin. Hydroxylamin, $NH_2OH$, ist eines der intensivsten Blutgifte und zwar sowohl als Blutfarbstoffgift wie als Blutkörperchengift. Es wandelt das O-Hb sehr schnell in Met-Hb um (s. unten) und führt bei allen Tierarten zu ausgeprägten morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen. — Die Veränderungen am Kaninchenblut sind folgende: 24 Stunden nach subkutaner Injektion von 0,1 g salzsauren Hydroxylamins erscheint das Blut braun, enthält Met-Hb. Die roten Blutkörperchen sind hochgradig verändert in der Weise, wie Figur 1 d auf Tafel II es zeigt. Sie weisen große, runde oder ovale, tropfenförmige Ausscheidungen auf, die intensiv gefärbt und stärker lichtbrechend sind als die Erythrocyten selbst; die letzteren sind häufig ganz entfärbt. Man sieht entweder eine einzige große, kugelförmige Ausscheidung mit dem Stromarest als schattenförmigem Anhängsel — oder zwei bis drei mittelgroße, an der Peripherie der Blutscheibe sitzende — oder eine ganze Anzahl kleinerer, rosenkranzförmig aufgereihter Körner. Vielfach sind diese Protoplasmaausscheidungen frei geworden und schwimmen als größere oder kleinere, gelbgefärbte Kugeln im Plasma herum. — Meerschweinchen zeigen eine etwas andere Veränderung ihrer Blutkörperchen. Bei ihnen findet man typisch die von mir als „körnige Ausscheidung" beschriebene, im „Allgem. Teil" näher geschilderte Degenerationsform. Wir sehen in jedem einzelnen roten Blutkörperchen ein (selten mehrere) stark lichtbrechendes, gelbgefärbtes, unregelmäßig konturiertes Körnchen, das sich bei Zusatz von Methylviolettkochsalzlösung intensiv blau färbt. — Ganz analog ist die Veränderung der roten Blutkörperchen beim Hund. Auch bei der Katze finden wir Ausscheidungen stärker gefärbter, schärfer konturierter Gebilde, nur sind dieselben größer als bei Meerschweinchen und Hund und mehr kugelförmig; in jedem Blutkörperchen findet sich ein solches Gebilde; mit Methylviolettkochsalzlösung färbt sich dasselbe blau. — Bei Hydroxylaminvergiftung sind, auch bei nicht tödlichen Dosen, sämtliche rote Blutkörperchen morphologisch verändert. Alle veränderten Blutkörperchen gehen zugrunde; nur erfolgt dieses Absterben allmählich (innerhalb einiger Tage), sonst würde natürlich das Leben nicht erhalten bleiben können. Die Blutkörperchenzahl kann beim Kaninchen auf 1 000 000 pro 1 cbmm sinken, und gleichwohl kann Erholung erfolgen. Dem Untergang folgt unmittelbar lebhaft gesteigerte Neubildung von roten Blutkörperchen, so daß nach einer gewissen Zeit wieder die ursprüngliche Blutkörperchenzahl erreicht ist (s. unten bei Phenylhydrazin). — Als Folge des rapiden Unterganges der roten Blutkörperchen stellen sich alle die, im „Allgemeinen Teil" eingehend geschilderten, Veränderungen ein: Pleiochromie der Galle, Ikterus, Hämoglobinurie, Ablagerung von Fe-haltigem Farbstoff in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, von Blutkörperchenresten in Leber und Milz (s. auch bei Amidobenzoesäureester bezw. Phenylhydrazin).

Hydrazin. Das Hydrazin, $NH_2 \cdot NH_2$, ist ein Blutfarbstoffgift: es verwandelt das Oxyhämoglobin in Methämoglobin. Es führt ferner beim Frosch, wie wir weiter unten sehen werden, zu ganz gleichen morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen wie das Chlorammonium, $NH_3 \cdot HCl$. Beim Warmblüter sind dagegen — wie auch bei Chlorammonium — Veränderungen der Erythrocyten nicht zu beobachten.

Unter den Metalloiden finden wir — wenigstens was die akute Wirkung auf Säugetiere betrifft — keine weiteren Blutkörperchengifte. Das Arsen, die arsenige Säure wie die Arsensäure, der Phosphor, die unterphosphorige, phosphorige und Phosphorsäure bewirken selbst in großen einmaligen Dosen bei Säugetieren keine Veränderungen der roten Blutkörperchen und keine Abnahme ihrer Zahl. Für Vögel ist dagegen der Phosphor ein energisches Blutkörperchengift. VOGEL[145]) sah die Zahl der Erythrocyten beim Huhn auf kleine Dosen Phosphor (1—2 mg) innerhalb weniger Tage von resp. 3595000 — 3430000 — 3635000 pro 1 cbmm auf resp. 1510000 — 1870000 — 1405000 pro 1 cbmm heruntergehen. Entsprechend sank der Hb-Gehalt von resp. 62,00 — 63,28 — 69,8 Proz. auf resp. 28,57 — 26,84 — 30,41 Proz.

Bei der akuten bezw. subakuten Vergiftung von Säugetieren mit Phosphor oder mit Arsenik findet, wie bemerkt, kein plötzlicher Untergang von Erythrocyten statt. Die Zahl der roten Blutkörperchen pro 1 cbmm wird im Gegenteil nicht selten vermehrt gefunden. Ursache hierfür ist die Eindickung des Blutes infolge der massenhaften flüssigen Ausscheidungen durch den Darm. Bei chronischer Vergiftung mit Phosphor wie mit Arsenik finden sich aber deutliche Zeichen von Blutzerstörung. TIRMANN[146]) fand bei Katzen bei chronischer Phosphorvergiftung das Blut so wässerig, „daß man ohne feinere Untersuchungsmethoden ohne weiteres auf Anomalien in der Beschaffenheit schließen kann." Er stellte Blutkörperchenzerfall auch weiterhin dadurch fest, daß er in Leber, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen Eisenablagerungen nachwies. — Eingehende Untersuchungen über die Einwirkung häufig wiederholter kleiner Dosen Arsenik auf das Blut (und Knochenmark) von Kaninchen hat BETTMANN[147]) angestellt. BETTMANN spritzte die Arseniklösung ($2^1/_2$ % Lösung von Natrium arsenicosum) intravenös (in die Ohrvenen) ein. Dadurch wird einmal sehr genaue Dosierung erreicht (bei nicht sehr leicht diffusiblen Substanzen weiß man bei intrastomachaler oder subkutaner Verabreichung nie, wieviel von der eingeführten Menge tatsächlich resorbiert wird); ferner werden lokale Verhärtungen, Eiterungen, Abszesse, die sich bei subkutaner Injektion differenter Lösungen leicht bilden, vermieden (lokale Eiterungen müssen natürlich auf die Zahl der weißen Blutkörperchen, wie auf das Allgemeinbefinden und damit auch auf die Blutverteilung zurückwirken); schließlich wird durch die intravenöse Einspritzung bewirkt, daß die Blutkörperchen in direkte Berührung mit der ganzen eingeführten Giftmenge kommen. Tägliche Dosen von 4—6 mg wurden durch Wochen ertragen, Dosen von 0,01 g und höher bewirkten bald den Tod der Tiere. Die äußeren Zeichen der subakuten bezw. subchronischen Arsenikvergiftung bestanden in Abmagerung und Kachexie. Blutungen, Darmstörungen, Lähmungen traten nicht auf. Die Zahl der roten Blutkörperchen wurde herabgesetzt, allerdings nicht sehr beträchtlich (nicht zu vergleichen mit der Herabsetzung der Erythrocytenzahl bei Vergiftung mit Hydroxylamin, Phenylhydrazin etc.). BETTMANN gibt als Normalzahl für gesunde Kaninchen 5545000 rote Blutkörperchen pro 1 cbmm an; aus seinen Tabellen ergeben sich als niedrigste Zahlen bei

Arsen-vergifteten Tieren: 3416000, 4972000, 4188000, 3780000, 4620000, 4720000. Der Hämoglobingehalt (bestimmt mit dem FLEISCHL-schen Hämometer) sank dementsprechend von im Mittel 75 Proz. auf im Durchschnitt 55 Proz. — Ausgesprochene morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen waren nicht zu beobachten. Dagegen zeigten die Erythrocyten Polychromatophylie (GABRITSCHEWSKY), d. h. das Vermögen, sich in einem Gemisch von saurem und basischem Farbstoff in einem Mischton zu färben. So nahmen*) die roten Blutscheiben (bei Hitze-fixierten Deckglaspräparaten) bei Eosin-Methylenblau-Färbung einen auffallend violetten Übergangston an. Die Veränderungen werden nach leichter Überhitzung der Präparate noch viel deutlicher; aber dann zeigt auch das Blut gesunder Kaninchen eine gewisse Polychromatophilie**). — Das pathologische Verhalten des Arsenblutes gibt sich demnach nicht in qualitativen, sondern nur in quantitativen Abweichungen von der Norm kund.

Unter den Metallen sind die Alkalien und alkalischen Erden ohne schädigende Wirkung auf die Blutkörperchen. Dagegen führen eine Anzahl Schwermetalle bezw. Salze derselben, falls sie in erheblicher Weise zur Resorption kommen, zu schwerer Blutschädigung. Diese erfolgt nie plötzlich, sondern immer allmählich. Bei zahlreichen chronischen bezw. subchronischen Metallvergiftungen wird über anämische Zustände: Abnahme der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes berichtet. Die Hautblässe, die anämischen Zustände solcher Kranker mögen zum Teil sekundär, durch anderweitige Störungen, insbesondere solche des Verdauungstraktes, bedingt sein; zum Teil sind sie aber sicher durch eine primär-schädigende Wirkung auf das Blut oder die Blutbildungsorgane verursacht. Freilich fehlen hierüber meistenteils exakte Untersuchungen. Erst in neuester Zeit sind über die Blutgiftwirkung gewisser Metallsalze von klinischer wie experimentell-pharmakologischer Seite genauere Beobachtungen angestellt worden.

GRAWITZ[127–129]) hat zuerst angegeben, daß die, von ihm unter dem Namen der körnigen Degeneration beschriebene, Veränderung der roten Blutkörperchen des Menschen (s. d. „Allgem. Teil") sich besonders häufig bei chronischer Bleivergiftung findet. Dies ist von mehreren Beobachtern bestätigt worden (HAMEL[130]), LITTEN[131]), MORITZ[132])). Der Grad der Veränderung scheint mit der Schwere des Falles parallel zu gehen. Mit der Besserung der Symptome durch Behandlung in der Klinik nahm die Zahl der veränderten Blutkörperchen regelmäßig ab. WHITE und PEPPER[136]) haben die gleiche Veränderung der roten Blutkörperchen durch Blei experimentell am Hunde erzeugt. LÖWENTHAL[137]) gibt an, daß Meerschweinchen, die sich unter ungünstigen hygienischen Umständen befinden (Aufenthalt in Nässe und Kälte), schon an sich die gleiche Veränderung der Blutkörperchen zeigen; bei gesunden Meerschweinchen konnte er sie durch intraperitoneale Injektion von Zinnchlorür und Cersulfat hervorrufen.

Eine eingehende experimentelle Untersuchung über die Wirkung der Schwermetalle auf die roten Blutkörperchen ist unter KOBERTS Leitung von KEIL[148]) ausgeführt worden. KEIL verfütterte Bleialbuminat (dargestellt durch Zusatz von 5 ccm 10% Bleiacetats zu 100 ccm 5% Nutroselösung und Auswaschen des gebildeten Niederschlages) an 4 Mäuse,

*) BETTMANN, ZIEGLERS Beiträge, Bd. 23, S. 403.

**) Man muß demnach mit der Beurteilung der „polychromatischen Degeneration" sehr vorsichtig sein.

1 Katze, 1 Igel; außerdem stellte er Versuche mit Blei- und anderen Metallverbindungen an niederen Wirbeltieren an (s. weiter unten). KEIL fixierte die Blutpräparate mit absolutem Alkohol und färbte mit Methylenblau-Eosin. Die Entartung zeigt sich im Auftreten von zahlreichen, feinsten (nur bei stärkster Vergrößerung wahrnehmbaren) oder von weniger zahlreichen, gröberen Körnchen, die sich mit dem basischen Farbstoff (Methylenblau) tingieren. Im Anfangsstadium sieht man eine Unzahl ganz feiner, blauer Körnchen, mit denen der Erythrocyt wie bestäubt erscheint. Im weiteren Stadium wird die Färbung immer intensiver, die Körnchen werden gröber und nehmen an Zahl ab. Wo die Körnelung eine teilweise ist, findet sie sich hauptsächlich in Form einer größeren oder kleineren Mondsichel in den Randpartien. Man sieht zuweilen schattenhafte, ungefärbte Gebilde und neben ihnen hellblau gefärbte, kleine Körnchen, so daß man sofort den Eindruck bekommt, als hätte hier ein Austritt der Körnchen stattgefunden, bei dem die Stromata leer zurückbleiben. Am reichsten an entarteten Zellen war das Blut des, mit Blei vergifteten, Igels und einer Pb-Maus; das Blut der Pb-Katze zeigte in jedem Gesichtsfelde nur wenige entartete Erythrocyten; ziemlich häufig waren sie dagegen in dem Blute eines, mit Kobaltoxydulnatrium vergifteten, Kaninchens. (Das Blut eines Arsenikessers zeigte nur in wenigen vereinzelten Gesichtsfeldern entartete rote Blutkörperchen.) — KEIL ließ schließlich 2 Mäuse täglich je 10 Minuten, 4 Proz. Kohlenoxyd enthaltendes, Leuchtgas einatmen; die eine starb am 3., die zweite am 10. Tage. Die roten Blutkörperchen dieser Tiere zeigten die gleichen Degenerationsformen, wie sie oben beschrieben wurden: demnach wäre das Kohlenoxyd nicht nur ein Blutfarbstoff-, sondern auch ein Blutkörperchengift.

Organische Verbindungen. — Unter den Verbindungen der Fettreihe finden wir nur wenige Blutkörperchen-zerstörende Gifte. Die Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde, Äther, Ketone, Säuren, ihre Halogen-, $NH_2$-, $NO_2$- etc. Substitutionsprodukte wirken auf die roten Blutkörperchen nicht ein. Die $NO_2$-Derivate der Fettreihe sind bekanntlich Met-Hb-bildende Substanzen, ähnlich dem Natriumnitrit; sie führen aber — so wenig wie dieses — zu morphologischen Veränderungen oder zu einer Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen (HEINZ [10]). — Nur die S-haltigen Derivate der aliphatischen Reihe erweisen sich als Blutkörperchengifte.

Schwefelkohlenstoff. Der Schwefelkohlenstoff ist vor allem ein Nervengift. Bei den Vergiftungen des Menschen durch einmalige oder wiederholte Aufnahme von $CS_2$ wird über Veränderungen des Blutes nichts berichtet; zuweilen wird ausdrücklich angegeben, daß die roten Blutkörperchen bei der Untersuchung keine Veränderungen zeigten (PICHLER [140]). — Dagegen kann man im Tierversuch durch genügende Mengen des Giftes und geeignete Dauer der Einwirkung eine Zersetzung des Blutes, die sich in morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen und in Bildung von Methämoglobin zu erkennen gibt, hervorrufen (WESTBERG [150]). WESTBERG erzeugte bei Katzen chronische $CS_2$-Vergiftung dadurch, daß er sie in einem großen Käfig hielt, in welchem $CS_2$ auf Watte aufgeträufelt wurde (morgens und abends je 1—2 g). WESTBERGS Versuchsprotokolle berichten:

„Katze stirbt nach $10^1/_2$ Tagen; angewandte $CS_2$-Menge 33 g. Das Blut ist lackfarben, zeigt zerfallene Blutkörperchen und, außer den beiden O-Hb-Streifen, einen schwachen Streifen im Rot."

„Katze stirbt nach $17^1/_2$ Tagen; angewandte $CS_2$-Menge 44,5 g. Blut lackfarben; zeigt, außer den beiden O-Hb-Streifen, einen Streifen im Rot zwischen 40 und 45. Die Blutkörperchen sind zerfallen und zeigen neben Poikilocyten braune und schwarze Körnchen."

HAUPT[152]) beschreibt folgende Veränderungen des Blutes: Erythrocyten gehen in großer Zahl zugrunde; der Hämoglobingehalt vermindert sich; die geschädigten Blutkörperchen zerfallen in Schatten und Hämoglobin. Das, im Serum gelöste, Hämoglobin wird von den eosinophilen Leukocyten mit Beschlag belegt und im Knochenmark abgelagert. Methämoglobinbildung findet nicht statt; Schwefelkohlenstoff wandelt umgekehrt Methämoglobin in Oxyhämoglobin um.

Bei akuter Vergiftung mit $CS_2$ ist dagegen weder eine Veränderung des Blutfarbstoffes noch der Blutkörperchen nachzuweisen. Das Blut von Kaninchen, die LEWIN durch 2—4 g $CS_2$ vergiftete, sowie von einem Hund, der innerhalb 2 Stunden 18 g $CS_2$ erhielt, zeigte durchaus normales Verhalten (LEWIN[153])).

Sulfonal. Bei chronischer Sulfonalvergiftung des Menschen findet sich bekanntlich Hämatoporphyrin im Harn. Dies weist auf eine Schädigung der roten Blutkörperchen hin. Warum bei der Sulfonalvergiftung Hämatoporphyrin im Harn auftritt, während bei anderen Blutkörperchengiften O-Hb bezw. Met-Hb und Hämatin erscheinen, ist nicht aufgeklärt. Im Tierversuch kann man Hämatoporphyrinurie nur beim Kaninchen, nicht bei Hund und Katze, erzeugen. Bei Sulfonal-vergifteten Kaninchen ist Hämatoporphyrin in der schokoladebraunen Leber, in der Galle und im Darminhalte zu finden, dagegen nicht im Blut, Knochenmark, Milz und Muskeln (NEUBAUER[154])). — Auf Zerstörung der roten Blutkörperchen weisen auch die reichliche Gallenproduktion und die Siderosis der Leber hin, die HOPPESEYLER und RITTER[155]) in einem tödlichen Falle von Sulfonalvergiftung fanden. Die Leberveränderungen sind nach diesen Autoren denjenigen bei Arsenwasserstoffvergiftung sehr ähnlich. — Die Einwirkung auf die roten Blutkörperchen ist offenbar eine sehr allmähliche. Morphologische Veränderungen der Erythrocyten beim Menschen oder beim Tiere sind bisher nicht beschrieben.

Aromatische Verbindungen. — Die Körper der aromatischen Reihe erweisen sich in viel höherem Maße blutschädigend als die aliphatischen Verbindungen, wie sie ja auch als Protoplasmagifte eine viel stärkere Wirkung entfalten.

Das Benzol, das Ausgangsglied der hexazyklischen Verbindungen, besitzt energische Blut-zerstörende Eigenschaften. Dies haben Beobachtungen an Benzol-vergifteten Menschen erwiesen. SANTESSON[156]) konstatierte bei 4 tödlichen Vergiftungen (von 9 Vergiftungsfällen bei Arbeitern in einer Kautschukfabrik) schwere anämische Zustände mit Blutungen. DORENBERG[157]) beobachtete bei 2 Gummiarbeitern ausgesprochene Hämoglobinverarmung der roten Blutkörperchen und Vorkommen von braunem Pigment in den Erythrocyten, im Blutplasma und in einzelnen Leukocyten.

Die Phenole entfalten so intensive anderweitige Giftwirkungen, daß gegen diese die Wirkung auf das Blut stark zurücktritt. Daß die Phenole auch auf die roten Blutkörperchen schädigend einwirken können, ergibt sich aus den Veränderungen des Froschblutes bei Phenolvergiftung. Bei Säugetieren bezw. beim Menschen wird des öfteren dunkle Farbe des Blutes, schwere Gerinnbarkeit u. ähnl. beschrieben; dagegen finden sich keine Angaben über Blutkörperchenveränderungen.

Pyrogallussäure. Als ausgesprochenes Blutgift unter den Phenolen ist die Pyrogallussäure bekannt. Sie schädigt sowohl den Blutfarbstoff (s. unter Methämoglobinbildung) als auch die roten Blutkörperchen. Ein fast regelmäßiges Symptom der Pyrogallolvergiftung (neben der Methämoglobinbildung) ist Hämoglobinurie. Bei dem bekannten, von NEISSER[161]) geschilderten Vergiftungsfall (Tod eines Psoriasiskranken nach Einreibung einer Körperhälfte mit Pyrogallolsalbe) fand sich hochgradige Hämoglobinurie. Das Blut zeigte neben normalen roten und, der Zahl nach etwas vermehrten, weißen Blutkörperchen sehr reichlich ganz helle, eben an der Grenze des Sichtbaren stehende Stromata, die bisweilen leicht gekörnt oder an einzelnen, sich scharf abhebenden Stellen noch mit dem gelben Blutfarbstoff imprägniert erschienen. Ferner fanden sich zahlreiche bröckelige Fragmente der Blutkörperchen von allen Formen und Größen. — Wie bei vielen anderen Blutkörperchengiften vergeht eine längere Zeit, bis die morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen deutlich wird. So war bei einem Kaninchen von 1400 g, das 3 g Pyrogallussäure erhielt und nach 2 Stunden starb, die Blutuntersuchung absolut negativ. Ein Kaninchen von 1750 g, dem 1,5 g Pyrogallussäure eingespritzt wurde, zeigte nach 24 Stunden kein Hb im Harn und keine veränderten Blutkörperchen. Am zweiten Tage dagegen ergab die Blutuntersuchung sehr reichliche Anwesenheit von Schatten und Fragmenten, und war der Harn sehr stark Hb-haltig.

Nitrobenzol und Dinitrobenzol. Bei akuten Vergiftungen des Menschen durch Nitrobenzol wird nichts über morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen berichtet. Auch bei der akuten Vergiftung von Hunden wurden die roten Blutkörperchen unverändert gefunden. — Dagegen beschreiben EHLICH und LINDENTHAL[162]) bei einem Falle von protrahierter Nitrobenzolvergiftung in einzelnen Erythrocyten mit Eosin dunkler tingierte Flecken, welche teils in der Mitte gelagert, teils randständig sind. — Bei Vergiftungen, die 24 Stunden und länger gedauert haben, findet man beim Kaninchen typisch die von mir beschriebene Degenerationsform der roten Blutkörperchen: dieselben zeigen sämtlich je ein stark lichtbrechendes, gelbgefärbtes, Korn, das meist am Rande sitzt, oft auch mit dem Leib des Erythrocyten durch einen dünnen Stiel verbunden ist, sich mit Methylviolett-Kochsalzlösung lebhaft färbt, also als abgestorbener Protoplasmateil zu betrachten ist. (Tödliche Dosis $4 \times 0{,}25$ g innerhalb 48 Stunden.)

Ganz dieselben Veränderungen zeigen Kaninchen, die mit Dinitrobenzol vergiftet worden sind (HUBER[163]), HEINZ[10])). Nur erscheinen sie hier viel rascher: sie sind in 12 Stunden bereits in voller Höhe entwickelt. (Tödliche Dosis 1 g für ein kräftiges Kaninchen.)

Pikrinsäure. Bei den Pikrinsäurevergiftungen des Menschen wird über Veränderungen der roten Blutkörperchen nichts berichtet; wohl aber sind solche bei experimentellen Vergiftungen von Tieren konstatiert worden. Nach ERB[164]) ist eine Folge der Pikrinsäureaufnahme Zerstörung eines großen Teiles der roten und konsekutive Vermehrung der weißen Blut-

körperchen. Die roten Blutkörperchen zeigen am Rande gelbe Körnchen. ERB gab einem 2065 g schweren Kaninchen während 19 Tagen zuerst 0,06 g, dann 0,12 g, in den letzten 10 Tagen 0,18 g pro die (im ganzen 2,52 g) pikrinsaures Kalium: Tod am 19. Tage. Auf 0,5 g pikrinsaures Kalium gingen Kaninchen am nächsten Tage zugrunde. Ein junger Hund überstand Dosen von 0,3 g, 0,6 g, 0,72 g und 1,2 g. – RYMSZA[165]) schildert in seiner Dissertation (unter DRAGENDORFF) hauptsächlich die Wirkung der Pikrinsäure auf Katzen. Die tödliche Dosis ist 0,12 g pro 1 kg: es erfolgt der Tod innerhalb 2 Stunden, während 0,105 g pro 1 kg von den Tieren noch vertragen wird. Die Veränderungen der roten Blutkörperchen schildert RYMSZA folgendermaßen (sie begannen schon $1^1/_2$ Stunden nach derEinführung des Giftes und waren nach 24 Stunden voll ausgebildet): Die Erythrocyten zeigten zum größeren Teil normale Umrisse; ein Teil jedoch war unregelmäßig gezackt: einige zeigten stechapfelförmiges Aussehen. Körnchenförmige Ausscheidungen im Inneren der Blutscheiben konnte RYMSZA nicht beobachten. Am 2. oder 3. Tage bemerkte er starke Zunahme der Leukocyten, ferner viele freie Körnchen, welche Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen vorzustellen schienen, endlich braunrote und braungelbe Farbstoffpartikelchen, die entweder frei im Blutplasma schwammen, oder in weiße Blutkörperchen eingeschlossen waren.

p-Amidobenzoesäureester. Der p-Amidobenzoesäureäthylester kann als der Typus eines reinen Blutkörperchengiftes gelten*). In Dosen von 1—3 g einem Kaninchen gegeben, erzeugt er keine äußerlich bemerkbaren Symptome: weder Betäubung noch Erregung, keine Veränderung an Atmung oder Herzschlag, kurz anscheinend keinerlei Störung des normalen Verhaltens. Untersucht man jedoch nach 24 Stunden das Blut, so findet man folgende charakteristische Veränderungen (s. Tafel I, Fig. 1 b): Jedes einzelne rote Blutkörperchen weist in seinem Inneren ein differentes, körnchenartiges, stark lichtbrechendes Gebilde auf. Dasselbe zeigt bei Untersuchung des frischen, unverdünnten Blutes gezackte Konturen, während es nach Zusatz von 0,6 % Kochsalzlösung — offenbar durch Quellung — eine kugelige Gestalt annimmt. Jenes zackige Gebilde sitzt bald im Inneren des roten Blutkörperchens, bald an der Peripherie, bald ragt es über die Kontur des Erythrocyten heraus. Es kann sich von der Oberfläche des letzteren immer mehr entfernen und erscheint dann wie ein Kegel oder ein keulenförmiges Anhängsel, das nur durch einen dünnen Protoplasmafaden mit dem Blutkörperchen verbunden ist. Diese Verbindung kann reißen und jene Gebilde schwimmen dann, von einem kleinen Rest von Protoplasma umgeben, frei herum. Sie enthalten Hämoglobin. Dies zeigt sich namentlich, wenn der Erythrocyt zum Schatten geworden ist; es hebt sich dann das stark lichtbrechende, gelbgefärbte Gebilde deutlich von dem blassen ungefärbten Stroma ab. — Man kann jene körnchenartigen Ausscheidungen noch deutlicher machen, wenn man zu dem frischen Blut eine Methylviolett-Kochsalzlösung zusetzt. Die roten Blutkörperchen bieten dann ein Bild, wie Tafel II, Figur 1b, rechts, es zeigt: in dem kugelförmig gequollenen Leib des Erythrocyten tritt ein blaugefärbtes Korn auf das deutlichste hervor. Durch die starke Affinität zu dem Farbstoff gibt es sich als abgestorbenes Protoplasma zu erkennen. Die geschädigten roten Blutkörperchen vermögen eine Zeit lang die Funktion der Sauerstoffübertragung noch zu erfüllen. Allmählich gehen

*) Vergl. HEINZ, Über Blutdegeneration und Regeneration. Zieglers Beiträge, Bd. 29, S. 299.

sie aber, und zwar sämtlich, zugrunde. Das Blut enthält dann zahlreiche Schatten mit meist randständigen Körnchen, wie auch frei in dem Plasma schwimmende, mit Methylviolett sich färbende Körner. Die Zahl der Erythrocyten nimmt außerordentlich ab. Ein Kaninchen von 2300 g mit 5875000 roten Blutkörperchen in 1 cbmm zeigte 4 Tage nach innerlicher Verabreichung von 3 g p-Amidobenzoesäureäthylester 2995000 Erythrocyten in 1 cbmm; ein Kaninchen von 2200 g, mit 6102000 roten Blutkörperchen in 1 cbmm, zeigte 4 Tage nach Verabreichung von 3 g 3098000 rote Blutkörperchen in 1 cbmm. — Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist gleichzeitig gesteigert, eine Tatsache, die ganz allgemein bei den, rote Blutkörperchen zerstörenden, Giften zu konstatieren ist. — Die Zerstörung zahlreicher roter Blutkörperchen gibt zu stark vermehrter Gallenbildung Anlaß. Man sieht die Leberzellen des Kaninchens erfüllt von zahlreichen gelbgrünlichen Körnchen, die sich in Wasser, 10% Formalinlösung, Alkohol nicht lösen und daher auch im gehärteten Präparat gut sichtbar bleiben. Blutfarbstoff in körniger Ausscheidung findet sich in den Lymphdrüsen, dem Knochenmark, in der Leber und Milz. — Leber und Milz enthalten außerdem die körperlichen Reste der untergegangenen roten Blutkörperchen. Die Endothelzellen der Kapillargefäße der Leber nehmen die abgestorbenen roten Blutkörperchen auf, die in ihnen zerfallen und sich schließlich in gelbgefärbtes, eisenhaltiges Pigment umwandeln. Vor allem ist aber die Milz erfüllt von absterbenden roten Blutkörperchen und ihren Zerfallsprodukten. An den kleinen Venen der Milz beobachten wir ganz eigentümliche Bilder (vergl. Tafel I, Fig. 11). Wir sehen die roten Blutkörperchen in regelmäßiger Weise an der Gefäßwand aufgereiht. Dabei erscheinen sie nach der Gefäßwand zu lang ausgezogen, bis zum Zwei-, Drei-, Vielfachen ihres Durchmessers. Sie gehen schließlich in dünne Schwänze über, die die Gefäßwand durchbohren und in stark gefärbten, im Milzgewebe liegenden Körnchen ihr Ende finden. Die roten Blutkörperchen werden nämlich an ihren körnchenförmigen Ausscheidungen in den Milzgefäßen — vermöge der eigentümlichen Organisation von deren Endothelien — festgehalten und so gewissermaßen aus dem Kreislauf abfiltriert. — Die beschriebenen Veränderungen der roten Blutkörperchen werden bereits durch 1 g p-Amidobenzoesäureäthylester innerlich (für ein kräftiges Kaninchen) hervorgerufen. Dosen von 4—5 g machen Hämoglobinurie, Dosen über 5 g sind tödlich.

Anilin. Das Anilin ist sowohl Blutfarbstoff- wie Blutkörperchengift. Die Veränderungen des Blutfarbstoffes (Methämoglobinbildung) beginnen aber viel früher als die der roten Blutkörperchen. Die morphologischen Veränderungen der Erythrocyten treten immer erst nach einer gewissen Zeit auf. In dieser Beziehung stehen Anilin, Amidophenol, Nitrobenzol, Pikrinsäure und Pyrogallol als eine gemeinsame Gruppe einer anderen Gruppe von Blutkörperchengiften, deren Vertreter Hydroxylamin und Phenylhydrazin sind, gegenüber, die weitaus rascher (in weniger als 24 Stunden) zu deutlich nachweisbaren Veränderungen der roten Blutkörperchen führen. — Bei akuter Vergiftung mit Anilin zeigen Hunde und Kaninchen keinerlei Veränderungen der roten Blutkörperchen. Ein Kaninchen, das um 9 Uhr vormittags und 6 Uhr nachmittags je $^1/_2$ ccm Anilin subkutan erhalten, starb am nächsten Tage um 10 Uhr vormittags: die roten Blutkörperchen erschienen unverändert. Ein Kaninchen dagegen, das am ersten Tage zweimal je 0,15 ccm Anilin, am zweiten Tage je 0,2 ccm, am dritten Tage je 0,25 ccm erhalten, zeigte am dritten Tage die gleichen Verände-

rungen der Blutkörperchen, wie wir sie oben bei p-Amidobenzoesäureester geschildert haben: Auftreten von körnchenartigen Gebilden, die sich in Methylviolett-Kochsalzlösung blau färben (HEINZ[10]). Nach KUNKEL werden die Blutkörperchen von Anilin-vergifteten Katzen „warzig"; sie schnüren an der Oberfläche einzelne Körnchen ab; später erscheinen Schatten und Körnchenhaufen im Blut. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen nimmt zu; die der roten Blutkörperchen nimmt stark ab*). v. ENGELHARDT[166]) berichtet, bei Katzen an jeder Blutprobe eigenartige blauschwarze Pigmentschollen gefunden zu haben, die auch in Leber, Milz und Harn reichlich vorkommen sollen.

Die Toluidine wirken ähnlich wie das Anilin: d. h. sie bewirken Methämoglobinbildung und — nach längerer Einwirkung — Veränderungen der roten Blutkörperchen. Es sollen dieselben schwarzbraunen Pigmentschollen wie beim Anilin im Blute vorhanden sein, aber spärlicher (TREITENFELD[167])). Ikterus zeigte sich bei Katzen und Hunden erst nach wiederholter Zufuhr größerer Gaben; dagegen wies der Harn bereits in den ersten 12 Stunden der Vergiftung O-Hb und Met-Hb auf.

Toluylendiamin. Das o-p-Toluylendiamin, $C_6H_3 \begin{cases} CH_3 & (1) \\ NH_2 & (2) \\ NH_2 & (4) \end{cases}$, bewirkt intensive Blutkörperchenzerstörung, als deren Folgen Hämoglobinurie und Ikterus auftreten. Die Beziehungen zwischen der Blutkörperchenlösung und dem Ikterus hat STADELMANN[169—171]) aufgedeckt (vergl. den „Allgemeinen Teil"). Die Veränderungen der roten Blutkörperchen des Kaninchens durch Toluylendiamin habe ich folgendermaßen beschrieben[10]):

„Ein Kaninchen erhält an zwei aufeinander folgenden Tagen zweimal je 0,5 g salzsaures Toluylendiamin subkutan. Am 3. Tage stirbt es. Es zeigt an allen Schleimhäuten und Geweben hochgradigen Ikterus. Das Unterhautzellgewebe weist zahlreiche kleine Blutungen auf, ebenso auch die Bauchmuskulatur, ferner die Pleura und das Peritoneum. Die Milchdrüsen des trächtigen Tieres sind ganz von Blutungen durchsetzt. Das Blut ist bräunlichrot, läßt aber keinen Methämoglobinstreifen erkennen. Die Lunge zeigt zahlreiche Hämorrhagien. Die Magenschleimhaut ist von Blutungen durchsetzt. Herzmuskel, Niere und Leber sind verfettet, insbesondere die Leber zeigt hochgradige Verfettung. Ferner sind die Endothelien der Kapillaren und kleinsten Venen stark verfettet, was die Durchlässigkeit der Gefäßwände und die überall sich findenden Blutungen erklärt. Die roten Blutkörperchen zeigen folgendes Verhalten: Sie erscheinen sämtlich kugelig, gequollen. Nur wenige zeigen normalen Hämoglobingehalt; die meisten haben mehr oder weniger von ihrem Hb verloren; man findet sämtliche Übergänge bis zum farblosen Schatten. Jedes einzelne Blutkörperchen zeigt außerdem eine weitere, typische Veränderung: nämlich die Bildung eines stark lichtbrechenden, Hb-haltigen, Molekularbewegung zeigenden Körnchens von unregelmäßigen, zackigen Konturen. Sehr zahlreich sind Blutkörperchenschatten, von denen das körnchenförmige Gebilde sich vermöge seiner starken Lichtbrechung deutlich abhebt. In vielen Fällen hat sich das Blutkörperchen ganz aufgelöst bezw. das Körnchen sich vom Stroma getrennt. Durch Methylviolett-Kochsalzlösung färben sich alle diese Körnchenbildungen blau".

*) KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 607.

Toluylendiamin bewirkt also analoge morphologische Veränderungen (Körnchenbildung) der roten Blutkörperchen wie p-Amidobenzoesäureester, Anilin, Nitrobenzol etc. Es besitzt aber noch eine andere schädliche Wirkung auf das Blut: es verursacht Austritt des Hämoglobins und Schattenbildung, ist also gleichzeitig ein intensives Blutkörperchen-auflösendes Gift.

p-Amidophenol. Das p-Amidophenol, das als Muttersubstanz zahlreicher Arzneimittel wichtig ist, bewirkt bei akuter Vergiftung keine morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen (beim Kaninchen); nach 24 Stunden, selbst nach 48 Stunden erscheinen die Blutscheiben noch durchaus normal. Erst bei längerer Einwirkung zeigt sich Schädigung; es treten dann dieselben Veränderungen auf, wie bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin etc. (HEINZ [10]).

Ein Kaninchen erhält vor- und nachmittags je 0,5 g p-Amidophenol. Die roten Blutkörperchen erscheinen am nächsten Tage normal. Es erhält diesen und die folgenden Tage zweimal täglich je 0,5 g der Substanz. Erst am vierten Tage zeigen die roten Blutkörperchen Veränderungen, nämlich Körnchenbildung. — Am fünften Tage stirbt das Tier. Das Blut ist braunrot, zeigt aber den Met-Hb-Streifen nicht. Leber und Niere sind stark verfettet. Sämtliche rote Blutkörperchen sind typisch verändert, zeigen die bei Amidobenzoesäureester, Nitrobenzol, Anilin beschriebenen Veränderungen.

Phenacetin macht keine Veränderungen der roten Blutkörperchen [10]).

Ein Kaninchen von 2100 g, mit einer Blutkörperchenzahl von 6076000 pro 1 cbmm, erhält durch vier Tage zweimal täglich 0,5 Phenacetin in den Magen. Das Tier bleibt dauernd normal. Blutkörperchenzahl am fünften Tage 5992000. Die Blutkörperchen erscheinen durchaus unverändert.

Antifebrin setzt die Zahl der roten Blutkörperchen herab, verursacht aber keine deutlichen morphologischen Veränderungen [10]).

Ein Kaninchen von 1850 g, mit einer Blutkörperchenzahl von 5840000 in 1 cbmm, erhält sechs Tage hindurch täglich zweimal 0,25 g Antifebrin in den Magen. — Blutkörperchenzahl nach zwei Tagen 5555000, nach vier Tagen 4485000, nach sechs Tagen 3783500. Am Morgen des siebenten Tages wird das Tier tot vorgefunden. Das Blut erscheint normal; die Organe sind anämisch; Leber und Niere sind stark verfettet. Die roten Blutkörperchen zeigen keine Geldrollenbildung; sie scheinen blasser als normal; Körnchenbildung in den Blutscheiben ist dagegen nicht wahrzunehmen; auch Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung läßt keine blaugefärbten Körnchen erscheinen.

Antipyrin ist ohne Wirkung auf das Blut [10]).

Ein Kaninchen von 2250 g, Blutkörperchenzahl 6000000 in 1 cbmm, erhält durch vier Tage zweimal täglich je 0,25 g Antipyrin subkutan. Am fünften Tage Blutkörperchenzahl 6122000. Die roten Blutkörperchen erscheinen durchaus normal.

Nach diesen Versuchen rufen weder Antifebrin, noch Phenacetin, noch Antipyrin morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen hervor. Phenacetin und Antipyrin bewirken auch keine Veränderung der

Zahl der Erythrocyten, wohl aber tut dies und zwar in recht beträchtlicher Weise das Antifebrin.

Im Gegensatz zu dem Anilin, $C_6H_5NH_2$, bewirkt das Benzylamin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, keine morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen. Das Benzylamin, das die $NH_2$-Gruppe an der aliphatischen Gruppe sitzen hat, verhält sich in dieser Beziehuug — wie auch in allgemein chemischer Beziehung — den Aminen der Fettreihe analog. Nach meinen Versuchen haben Monomethylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Monoäthylamin, Diäthylamin, Triäthylamin keinerlei Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Warmblüters; — ebensowenig des Äthylendiamin, das Pentamethylendiamin (Kadaverin), das Tetramethylendiamin (Putrescin).

Phenylhydrazin und Phenylhydrazin-Derivate. Das Phenylhydrazin, $C_6H_5NH \cdot NH_2$, ist eines der gefährlichsten Blutgifte. Es tötet schon in kleinen Dosen (0,1 g pro 1 kg Tier) Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunde. Die Veränderungen des Kaninchenblutes durch Phenylhydrazin sind zweifache (vergl. Tafel II, Figur 1c): Die Blutkörperchen verlieren einmal ihre normale Größe und Gestalt; sie erscheinen kleiner; ihre Konturen sind unregelmäßig; sie tragen Zacken und Vorsprünge, kurz, sie zeigen die Merkmale erheblicher Schrumpfung. Dementsprehend weisen sie bedeutend geringere Dimensionen auf: ihr Durchmesser beträgt

5,50 — 5,75 — 3,85 — 5,50 — 5,20
3,85 — 4,90 — 4,90 — 3,85 — 4,30 $\mu$

gegen 7,15 $\mu$ bei dem normalen Kaninchen. — Neben der Schrumpfung zeigen die Blutkörperchen sämtlich die Körnchenbildung. Die Körnchen sind auch ohne Zusatz am frischen Blut direkt zu beobachten; doch werden sie bei vielen Erythrocyten durch die Schrumpfungserscheinungen, die Maulbeer- und Stechapfel-ähnlichen Formen verdeckt. Sie werden aber sofort deutlich, wenn man dem Blute Methylviolett-Kochsalzlösung zusetzt. In vielen Blutkörperchen zeigt sich dann, wie bei p-Amidobenzoesäureester, Anilin u. s. w., je ein stark gefärbtes „Blaukorn." In anderen dagegen finden sich mehrere, drei bis viele, kleinere, blaugefärbte Körner. Zuweilen ist die ganze Peripherie der Blutscheibe mit rosenkranzförmig angeordneten Blaukörnern besetzt; es stellen sich in solchen Fällen die, am frischen Präparate als Vorsprünge und Zacken angesprochenen, Gebilde als Ausscheidungen abgestorbenen Protoplasmas dar. — Beim Meerschweinchen sind die Veränderungen des Blutes ganz analoge wie beim Kaninchen. — Beim Hund sind dieselben, typischen, körnchenförmigen Ausscheidungen, die durch Methylviolett lebhaft blau gefärbt werden, zu beobachten; doch findet sich hier im allgemeinen in jeder einzelnen Blutscheibe nur ein größeres gezacktes Körnchen, in manchen neben diesem größeren eine Anzahl kleinerer Körnchen; ferner weisen die Blutkörperchen nicht die ausgeprägte Schrumpfung wie beim Kaninchen auf, zeigen regelmäßigere Konturen und keine Verkleinerung des Durchmessers. — Sehr eigentümlich sind die Veränderungen des Katzenblutes durch Phenylhydrazin. Die roten Blutkörperchen der Phenylhydrazin-vergifteten Katze zeigen nicht je ein oder mehrere zackige Körnchen, die durch ihre Lichtbrechung zwar stark ins Auge fallend, aber im Verhältnis zum roten Blutkörperchen doch klein sind; sondern das ganze Gesichtsfeld erscheint von regelmäßigen, runden, sämtlich ungefähr gleich-großen Mikrocyten-ähnlichen Gebilden angefüllt. Dieselben sind (durch Hb) gelb gefärbt, und zwar sind sie etwas stärker gefärbt als die normalen Blutkörperchen.

Ihre Konturen sind deutlicher, schärfer hervortretend, als die der normalen Blutscheiben. Sie schwimmen entweder frei herum, oder es sitzt ihnen ein schwach gelblich gefärbter oder ganz entfärbter Protoplasmarest — der Rest des Stromas des roten Blutkörperchens — an (s. Tafel II, Figur 1e). — Es hat also hier derselbe Prozeß wie bei den Kaninchen-, Meerschweinchen- und Hunde-Blutkörperchen stattgefunden: Unter der Einwirkung des Giftes geht ein Teil des Protoplasmas des roten Blutkörperchens zugrunde, aber dort in der Form eines kleinen Körnchens, hier als kugeliges, ein Drittel bis die Hälfte des roten Blutkörperchens einnehmendes Gebilde.

Die durch Phenylhydrazin veränderten Blutkörperchen (und zwar werden, wie oben betont, alle Blutscheiben verändert) gehen sämtlich zugrunde. Die abgestorbenen Erythrocyten werden aus dem Kreislauf entfernt; und zwar erfolgt diese Elimination sehr rasch: in 4 Tagen ist die Hauptmasse der veränderten Blutkörperchen aus dem strömenden Blute verschwunden. Sofort mit dem Untergang der geschädigten beginnt lebhafte Ersatzbildung neuer Blutkörperchen. Wenn man einer Blutprobe Methylviolett-Kochsalzlösung zusetzt (bezw. bei der Zählung diese Lösung als Mischflüssigkeit benutzt), so kann man die neugebildeten von den geschädigten Blutscheiben mit Sicherheit unterscheiden. In den nachstehenden Kurven habe ich die Eliminierung der veränderten und das Erscheinen der neugebildeten Erythrocyten nach Phenylhydrazinvergiftung beim Kaninchen graphisch dargestellt. Die fortlaufende Linie gibt die Gesamtzahl, die punktierte Linie die Zahl der veränderten, die gestrichelte Linie die Zahl der neugebildeten roten Blutkörperchen an. Man sieht, daß die Zahl der Erythrocyten bis auf 1 Million in 1 cbmm sinken kann, ohne daß das Leben erlischt, und daß in 3 Wochen die ursprüngliche Blutkörperchenzahl wieder erreicht ist.

Tabelle I.

Kaninchen von 1850 g erhält 0,1 g Phenylhydrazin.

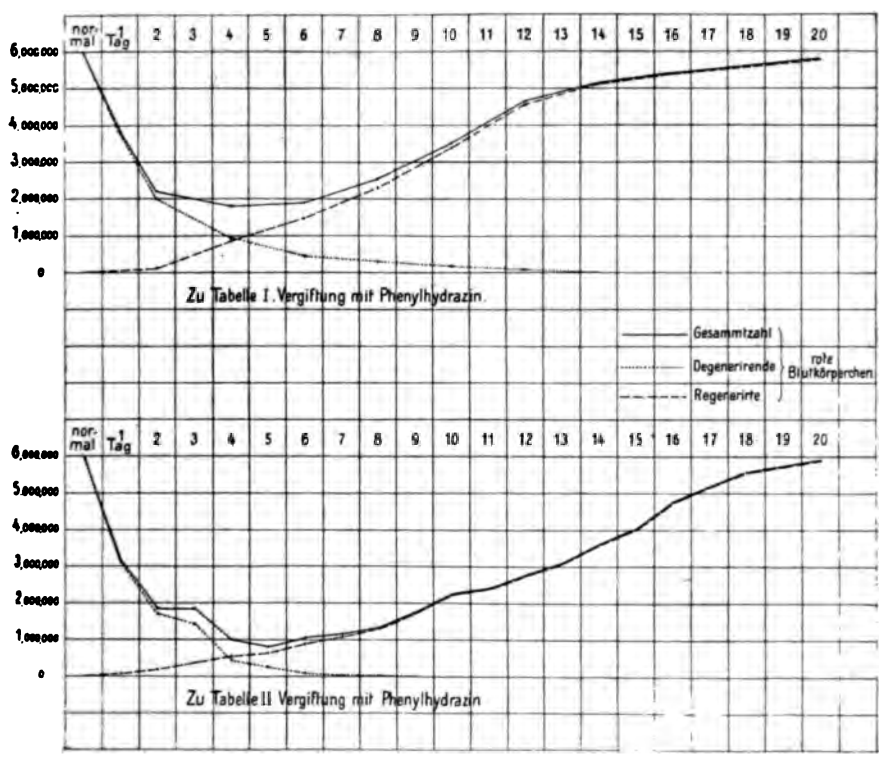
| | Blutkörperchenzahl | Veränderte | Neugebildete |
|---|---|---|---|
| Vor der Injektion | 5 950 000 | 0 | 0 |
| 1 Tag nach der Injektion | 3 875 000 | 3 875 000 | Vereinzelte |
| 2 Tage nach der Injektion | 2 221 000 | 2 043 320 | 177 680 |
| 4 " " " " | 1 780 000 | 979 000 | 801 000 |
| 6 " " " " | 1 885 000 | 414 700 | 2 470 300 |
| 8 " " " " | 2 540 000 | 254 000 | 2 286 000 |
| 10 " " " " | 3 495 000 | 174 750 | 3 320 250 |
| 12 " " " " | 4 486 000 | 89 720 | 4 396 280 |
| 14 " " " " | 5 129 000 | 0 | 5 129 000 |
| 16 " " " " | 5 335 000 | 0 | 5 335 000 |
| 20 " " " " | 5 750 000 | 0 | 5 750 000 |

Tabelle II.

Kaninchen von 2000 g erhält 0,2 g Phenylhydrazin in fünf Dosen innerhalb zweier Tage.

| | Blut-körperchenzahl | Veränderte | Neugebildete |
|---|---|---|---|
| Normal | 6 180 000 | 0 | 0 |
| 1 Tag nach der Vergiftung | 3 250 000 | 3 200 000 | 50 000 |
| 2 Tage " " " | 1 835 000 | 1 710 000 | 125 000 |
| 3 " " " " | 1 860 000 | 1 490 000 | 370 000 |
| 4 " " " " | 1 000 000 | 450 000 | 550 000 |
| 5 " " " " | 860 000 | 230 000 | 630 000 |
| 6 " " " " | 1 043 000 | 210 000 | 833 000 |
| 7 " " " " | 1 183 000 | 92 000 | 1 091 000 |
| 8 " " " " | 1 380 000 | 52 000 | 1 328 000 |
| 9 " " " " | 1 681 000 | 29 000 | 1 652 000 |
| 10 " " " " | 2 280 000 | 11 000 | 2 269 000 |
| 11 " " " " | 2 366 000 | vereinzelte Degenerationsformen | 2 366 000 |
| 12 " " " " | 2 780 000 | | 2 780 000 |
| 13 " " " " | 3 060 000 | | 3 060 000 |
| 14 " " " " | 3 570 000 | | 3 570 000 |
| 15 " " " " | 4 000 000 | | 4 000 000 |
| 16 " " " " | 4 775 000 | | 4 775 000 |
| 18 " " " " | 5 520 000 | | 5 520 000 |
| 20 " " " " | 5 895 000 | | 5 895 000 |

Kaninchen.



Als Folge des Unterganges der sämtlichen roten Blutkörperchen durch Phenylhydrazin treten auf: enorme Zunahme der Gallenfarbstoffbildung; die Leberzellen erscheinen mit gelbgrünlichem Gallenpigment (das in Formalin- oder Alkohol-gehärteten Präparaten bräunlich erscheint) angefüllt. Die Galle ist stark vermehrt, sehr konsistent: es kommt zu Gallenstauung, zu Resorption der Galle und Ikterus. Das Blutplasma ist infolge der Blutkörperchenauflösung rötlich gefärbt — aber durchaus nicht immer und nur vorübergehend. Durch die Nieren erfolgt Hämoglobin- bezw. Methämoglobinausscheidung, aber nur bei den stärksten Graden der Vergiftung. Bei tödlicher Vergiftung mit großen Dosen findet man Blutfarbstoff (O-Hb nnd Met-Hb) diffus in allen Geweben abgelagert, insbesondere in dem bindegewebigen Stroma der Lunge, in der Schleimhaut des Magens, im Unterhautzellgewebe. Regelmäßig — auch bei schwächeren Vergiftungen — findet sich körniges, von Blutfarbstoff abstammendes, braunes Pigment in dem Bindegewebsanteil der Leber, in der Milz, den Lymphdrüsen, im Knochenmark. Diese Organe geben einige Tage bis Wochen nach der Vergiftung außerordentlich starke Eisenreaktion. Die körperlichen Reste der Blutkörperchen werden von den Endothelzellen der Lebergefäße und von den Pulpazellen der Milz aufgenommen und in denselben zum Teil resorbiert, zum Teil in Fe-haltiges Pigment umgewandelt. Das Knochenmark ist, infolge der gesteigerten Blutregeneration, die gleich unmittelbar nach der Vergiftung anhebt, dunkelrot gefärbt, konsistent, fettarm (das Fettmark der Röhrenknochen wird durch „lymphoides" Mark ersetzt) und zeigt massenhafte Mitosen der Erythroblasten (s. Tafel III, Figur 1 und 2).

Wie das Phenylhydrazin wirken auch sämtliche Phenylhydrazin-Derivate als Blutgifte. So das Acetylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot C_2H_3O$. Dasselbe wurde im Jahre 1887 von England aus unter dem Namen Pyrodin (auch Hydracetin) als Fiebermittel bezw. Hautmittel (es wirkt stark reduzierend und antizymotisch) empfohlen. Es hat viel Unheil angerichtet; denn es erwies sich bald als gefährliches Blutgift, das Blausucht (Methämoglobinbildung) und hochgradige Zerstörung der roten Blutkörperchen mit ihren Folgen: Ikterus und und Hämoglobinurie, hervorruft. — Das Acetylphenylhydrazin ist qualitativ von gleicher Wirkung, quantitativ jedoch etwas weniger giftig als das Phenylhydrazin. Wiederum etwas weniger toxisch ist das Diacetylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NC_2H_3O \cdot NH \cdot C_2H_3O$. Noch weniger toxisch, aber qualitativ die gleichen Blutkörperchenveränderungen erzeugend, wirkt das Acetylphenylkarbizin

$$CO\left\langle\begin{array}{l}N-C_6H_5\\ \mid\\ N-C_2H_3O\end{array}\right.$$

. Auch das Agathin, $C_6H_5CH_3 \cdot N \cdot N \cdot C_6H_4OHCH$, sowie das Antithermin, $C_6H_5NH \cdot N \cdot C_5H_7O_2$, haben sich als gefährliche Blutgifte erwiesen.

Das Phenyldroxylamin, $C_6H_5 \cdot NHOH$, wirkt dem Phenylhydrazin ganz analog, aber noch intensiver Blut-zerstörend. 0,075 g töten ein kräftiges Kaninchen innerhalb zweier Tage. — Ein Student der Chemie, der sich den Arm mit alkoholischer Phenylhydroxylaminlösung übergossen hatte, erkrankte unter den Zeichen der heftigsten Blutdissolution und konnte nur durch ausgiebigen Aderlaß und darauffolgende Transfusion gerettet werden (Lewin[172]).

Im Gegensatz zu dem Phenylhydrazin ist das Methylhydrazin $CH_3 \cdot NH \cdot NH_2$ und Äthylhydrazin $C_2H_5 \cdot NH \cdot NH_2$ (wie das Hydrazin selbst — s. oben) ohne schädigende Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Warmblüters[10]).

Veränderungen der roten Blutkörperchen der niederen Wirbeltiere durch Gifte. — Die Gifte, die die roten Blutkörperchen der Säugetiere zur Auflösung oder zum Zerfall bringen, sind meistenteils auch Blutkörperchengifte für die niederen Wirbeltiere: Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische. Jedoch bestehen unter den Tierklassen große Verschiedenheiten in der Resistenz gegen einzelne Blutgifte. Wir haben gesehen, daß schon bei den Säugetieren die einzelnen Genera sich den Blutkörperchengiften gegenüber ganz verschieden verhalten: daß Katzenblutkörperchen im allgemeinen sehr geringe Widerstandsfähigkeit zeigen, daß die Veränderungen der Erythrocyten durch Hydroxylamin bei dem Kaninchen andere sind, als bei dem Meerschweinchen, die der Katzenblutkörperchen durch Phenylhydrazin andere als die der Kaninchenblutkörperchen, daß das chlorsaure Kalium für Katze, Hund und Mensch ein intensives Blutkörperchen- (und Blutfarbstoff-) Gift darstellt, während es für Kaninchen so gut wie indifferent ist. Der Phosphor setzt die Zahl der roten Blutkörperchen der Säugetiere nicht herab, dagegen wirkt er intensiv Blutkörperchen-zerstörend auf Vögel (s. oben). Chlorammonium, Trimethylamin und andere Amine der Fettreihe verändern durchaus nicht die Gestalt und die Zahl der roten Blutkörperchen beim Säugetier und ebensowenig beim Vogel, dagegen verursachen sie höchst merkwürdige Veränderungen an den roten Blutzellen des Frosches (s. unten). An den großen, kernhaltigen, mit breitem Protoplasmasaum versehenen, roten Blutkörperchen des Frosches werden deutlich nachweisbare Veränderungen durch zahlreiche Vertreter der aromatischen Reihe hervorgerufen, die keinerlei Schädigung der Erythrocyten der Säugetiere hervortreten lassen. Die roten Blutkörperchen der Säugetiere sind Zellen von ganz eigentümlichem Bau, bei denen eine Differenzierung in Kern und Protoplasma nicht möglich ist, und die daher auch ganz andere Degenerationsformen aufweisen, als z. B. die Leber- und Nierenzellen. Die roten Blutkörperchen der Vögel, Reptilien und Amphibien sind in Kern und Protoplasma differenziert (wenn auch der Kern, der reifen Erythrocyten wenigstens, offenbar einen anderen Bau hat als der der anderen gekernten Körperzellen); wir beobachten dementsprechend unter dem Einfluß der Blutkörperchengifte Veränderungen, die teils den Kern, teils das Protoplasma betreffen.

Vögel. Ich habe die Wirkung von Blutkörperchen-verändernden Körpern am Huhn studiert[10]).

Zuerst wurden Stoffe der Ammoniakreihe geprüft: weder nach Chlorammonium, noch nach Hydrazin, noch nach Methylamin oder Trimethylamin trat Veränderung der roten Blutkörperchen auf.

Sodann wurde Phenylhydrazin injiziert. Phenylhydrazin ist auch für Vögel ein intensives Gift. In großen Dosen tötet es rasch unter Atemnot und Krämpfen — durch Umwandlung des O-Hb in Met-Hb. In kleinen Dosen wirkt es als Blutkörperchengift. Es bewirkt hochgradige Alteration der roten Blutkörperchen. Diese besteht nicht in „Körnchenbildung“ wie bei dem Säugetier. Die Veränderungen sind vielmehr ganz andersartige als beim Säuger (s. Tafel II, Figur 2). Die ersten Veränderungen konstatiert man am Kern. Derselbe tritt am normalen, ungefärbten Blutkörperchen nur eben deutlich hervor; mit Methylviolett-Kochsalzlösung färbt er sich blaß-violett. Bei dem Phenylhydrazin-vergifteten Tier zeigt der Kern deutliche Schrumpfungserscheinungen. Er ist verkleinert, verschmälert; seine Konturen sind unregelmäßig. Dabei ist er stärker lichtbrechend geworden und tritt scharf im Blutkörperchen

hervor. — Später beginnt auch der Protoplasmaleib des roten Blutkörperchens Veränderungen zu zeigen. Die Konturen der Blutscheiben ändern sich; sie werden unregelmäßig, zeigen Einkerbungen und Knickungen. Das Hämoglobin zieht sich zusammen und erscheint entweder in vom Kern fächerförmig ausstrahlenden, Segmenten angeordnet, oder es klumpt sich um den Kern zusammen und steht nur durch dünne Stränge mit Resten, die an der Peripherie haften geblieben sind, in Verbindung. — Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung bewirkt intensive Blaufärbung des Kernes bezw. des Kernes samt der ihn umgebenden Hämoglobinmasse, so daß ein unregelmäßiger, großer, stark blaugefärbter Klumpen im Zentrum des Blutkörperchens erscheint.

Das Hydroxylamin wirkt auf die roten Blutkörperchen des Huhns ganz ähnlich wie das Phenylhydrazin: es bewirkt Schrumpfung des Kerns, Zusammenballung des Hämoglobins, Verkleinerung des Umfanges.

Die deformierten roten Blutkörperchen des Huhns (die Veränderung durch Phenylhydrazin oder Hydroxylamin betrifft wie bei dem Säuger sämtliche Erythrocyten des Tieres) werden rasch aus dem Kreislauf entfernt. Daher sinkt die Zahl der Erythrocyten in kürzester Zeit außerordentlich stark. Bei 4 normalen Hühnern fand ich folgende Zahlen der roten Blutkörperchen in 1 cbmm:

4060000 — 3866000 — 4035000 — 3996000.

Durch Vergiftung mit kleinen Dosen Phenylhydrazin bezw. Hydroxylamin gingen diese Zahlen innerhalb 24 Stunden herunter auf resp.:

1836000 — 1460000 — 1620000 — 1640000.

In drei Tagen sind sämtliche geschädigte rote Blutkörperchen aus dem Kreislauf verschwunden; später finden wir nur noch neugebildete normale Erythrocyten. Die Elimination erfolgt also noch rascher als beim Säugetier (Kaninchen).

Das, durch den Untergang zahlloser roter Blutkörperchen freiwerdende, Hämoglobin wird in der Leber zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Man findet daher beim Huhn (wie beim Säuger) hochgradige Vermehrung der Gallenproduktion; die Stühle, die — wie auch bei Säugetieren — bei Blutgiften diarrhoisch werden, sind grasgrün gefärbt. Die Gallenblase ist strotzend mit Galle gefüllt. Infolge Resorption aus den Gallenwegen kann es zu intensivem Ikterus kommen, ganz wie bei dem Phenylhydrazin-vergifteten Hunde, Katze, Kaninchen. Zum Unterschiede von diesen Tieren zeigen sich aber die Leberzellen des Huhnes nicht von festem, körnigem Gallenpigment erfüllt. — Die körperlichen Reste der abgetöteten roten Blutkörperchen werden beim Huhn, wie bei den Säugern, in Leber und Milz abgelagert, in letzterer zum Teil in den Pulpazellen, zum Teil frei im interstitiellen Gewebe; in ersterer in den Endothelzellen der kleinsten Gefäße, in denen die Blutscheiben zu kleinen, Hb-gefärbten Kugeln, bezw. zu gelbbräunlichem, körnigem, Fe-Reaktion gebendem Pigment weiter zerfallen. Sehr viel Blutfarbstoff bezw. Blutpigment wird auch in dem Knochenmark abgelagert.

Auf die Eliminierung der geschädigten roten Blutkörperchen folgt beim Huhn sehr rasch Ersatzbildung neuer Erythrocyten — viel rascher noch als bei den Säugern. Während es bei dem Kaninchen ziemlich genau 3 Wochen dauert, bis die ursprüngliche Blutkörperchenzahl erreicht ist, braucht das Huhn dazu nur 6—8 Tage. Über die Blutdegeneration und Regeneration nach Blutgiften beim Huhn geben die nachstehenden Kurven Aufschluß:

Tabelle I.

Huhn, Vergiftung mit 0,1 g Phenylhydrazin.

| | |
|---|---|
| Normal | 4 060 000 |
| Nach 1 Tag | 1 836 000 |
| „ 2 Tagen | 2 062 000 |
| „ 3 „ | 2 684 000 |
| „ 4 „ | 3 254 000 |
| „ 5 „ | 3 800 000 |
| „ 6 „ | 4 110 000 |

Tabelle II.

Huhn, Vergiftung mit 0,1 g Phenylhydrazin.

| | |
|---|---|
| Normal | 4 035 000 |
| Nach 1 Tag | 1 620 000 |
| „ 2 Tagen | 1 875 000 |
| „ 3 „ | 2 290 000 |
| „ 4 „ | 2 878 000 |
| „ 5 „ | 3 800 000 |
| „ 6 „ | 4 024 000 |

Tabelle III.

Huhn, Vergiftung mit 0,1 g Hydroxylamin.

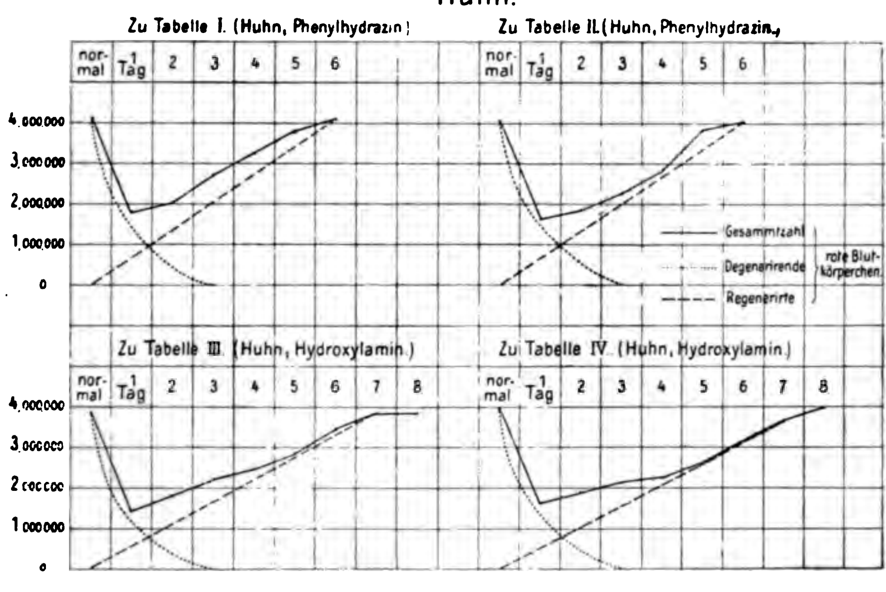
| | |
|---|---|
| Normal | 3 866 000 |
| Nach 1 Tag | 1 460 000 |
| „ 2 Tagen | 1 810 000 |
| „ 3 „ | 2 196 000 |
| „ 4 „ | 2 406 000 |
| „ 5 „ | 2 864 000 |
| „ 6 „ | 3 422 000 |
| „ 7 „ | 3 880 000 |
| „ 8 „ | 3 886 000 |

Tabelle IV.

Huhn, Vergiftung mit 0,08 g Hydroxylamin.

| | |
|---|---|
| Normal | 3 996 000 |
| Nach 1 Tag | 1 640 000 |
| „ 2 Tagen | 1 871 000 |
| „ 3 „ | 2 095 000 |
| „ 4 „ | 2 282 000 |
| „ 5 „ | 2 600 000 |
| „ 6 „ | 3 180 000 |
| „ 7 „ | 3 744 000 |
| „ 8 „ | 3 986 000 |

Huhn.




Die Neubildung der Erythrocyten erfolgt im Knochenmark (nicht in der Milz); das Erythroblastengewebe ist eingeschlossen in großen, zu spindelförmigen Räumen erweiterten, venösen Kapillaren. Die Vorstufen der ausgebildeten Erythrocyten sind Hb-freie, spindelförmige oder kahnförmige, mit feingekörntem Protoplasma und ovalem Kern versehene Zellen (s. Tafel III, Fig. 3 und 4).

**Reptilien.** Die Veränderungen der roten Blutkörperchen der Eidechse durch Phenylhydrazin und Hydroxylamin sind ganz ähnliche wie

die der Vogelblutkörperchen. Auch hier sehen wir zunächst den Kern verändert: schärfer konturiert, geschrumpft, verkleinert, deformiert, zuweilen aus seiner Lage gebracht und nach der Seite verschoben, dabei eine Höhlung im Zentrum des Erythrocyten zurücklassend. Das Hämoglobin ist zusammengeballt oder in Segmente zerteilt; die Blutscheiben sind geschrumpft und verkleinert. Körnchenbildung (wie beim Säugetier) oder Tröpfchenausscheidung (wie beim Frosch) tritt nicht ein, wenigstens nicht in den nächsten, der Vergiftung folgenden, Tagen, wohl aber kann man später (z. B. am 10. Tage) bei einzelnen roten Blutkörperchen Ausscheidung stark lichtbrechender, ungefärbter, kugelförmiger Tröpfchen beobachten.

Bei der Eidechse — wie bei den Kaltblütern überhaupt — dauert es sehr lange, ehe die veränderten roten Blutkörperchen aus dem Kreislauf verschwinden, während andererseits die Regeneration, i. e. die Vermehrung der Erythroblasten sowie der Übergang derselben in fertige Erythrocyten, sehr langsam erfolgt. Der Untergang zahlreicher Blutkörperchen gibt sich in der Produktion reichlicher, dunkelgrüner Galle zu erkennen. In den Leberzellen finden wir (wie auch bei Huhn, Frosch und Karpfen — im Gegensatz zum Säuger) kein körniges Gallenpigment. — Die Reste der zerfallenen Blutkörperchen finden sich zum Teil in dem interstitiellen Bindegewebe der Leber, zum Teil in der Milz abgelagert. — Die Regeneration der roten Blutkörperchen erfolgt äußerst langsam; 4 Wochen nach der Vergiftung mit 0,00075 g Phenylhydrazin finden wir noch höchste Anämie: vereinzelte hochgradig veränderte, noch nicht zur Ausscheidung gelangte, rote Blutkörperchen, wenige fertig ausgebildete, neue Erythrocyten, dagegen zahlreiche Erythroblasten. Dieselben stellen sogenannte Spindelzellen dar: ihr Protoplasma ist feingekörnt, Hb-frei, der Kern ist oval, besitzt ein dicht angeordnetes chromatisches Gerüst. Die Neubildung von Erythroblasten erfolgt in den Kapillaren und kleinen Gefäßen des Knochenmarks (s. Tafel III, Fig. 5 und 6).

Frosch. — Wirkung von Ammoniak und Ammoniakderivaten (in weitestem Sinne). Diese Substanzen, die die kernlosen Blutkörperchen der Säugetiere (und auch die gekernten der Vögel) unverändert lassen, rufen an den Erythrocyten des Frosches eine ganz eigentümliche Veränderung hervor. 24 Stunden nach Injektion von 0,05 g Trimethylamin z. B. erscheinen die Blutscheiben des Frosches wie durchlöchert (s. Tafel II, Fig. 4b). Sie enthalten 3, 4 und mehr, kleinere oder größere, runde, stark lichtbrechende, tropfenförmige Kugeln. Dieselben sind farblos; die größeren Kugeln erscheinen (namentlich bei stärkerer Vergrößerung) durch Kontrastwirkung gegenüber dem gelben Zelleib violett. Sie erwecken fast den Anschein von Vakuolen, sind aber in Wirklichkeit keine solchen. Denn zerquetscht man die roten Blutkörperchen, so treten jene Gebilde aus und schwimmen frei umher. Sie können ferner durch wässerige Bismarckbraunlösung gefärbt werden, während das übrige Blutkörperchen, mit Ausnahme des Kerns, ungefärbt bleibt. Die Kugeln sind bald klein (Hydrazin, Äthylhydrazin), bald groß (Chlorammonium, Trimethylamin). Sie stellen tropfenförmige Ausscheidungen abgestorbenen, hämoglobinfreien Protoplasmas dar. Ich beobachtete die „scheinbare Vakuolenbildung“, in Wirklichkeit Tröpfchenausscheidung, bei Chlorammonium, Methylamin, Trimethylamin, Äthylamin, Triäthylamin, Äthylendiamin, Tetramethylendiamin, Pentamethylendiamin, Hydrazin, Äthylhydrazin, Hydroxylamin, Acetamidin, Guanidin. Von aromatischen Aminen konstatierte ich sie bei Benzyl-

amin, $C_6H_5CH_2.NH_2$ (dagegen nicht bei Anilin, $C_6H_5NH_2$) Benzamidin, Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin (bei den hydrierten Körpern stärker als bei den nicht-hydrierten), schließlich bei Pilokarpin und Morphin (die ja tertiäre Amine darstellen)[10, 173, 175]. Bei Morphin ist die Veränderung erst nach zweimal 24 Stunden deutlich ausgeprägt. — GÜRBER (unter GAULE) fand die gleiche Veränderung bei Lupetidin (Dimethylpiperidin), Trimethyllupetidin, Äthyllupetidin, Propyllupetidin, Isobutyllupetidin, Hexyllupetidin, also gleichfalls bei aromatischen Aminen[176].

Phenylhydrazin. Auf Injektion einer kleinen Menge (z. B. 0.5 mg) Phenylhydrazin zeigen sich an den Blutkörperchen des Frosches zunächst (z. B. nach 6—12 Stunden) Veränderungen am Kern. Bei dem normalen Froschblutkörperchen tritt am frischen Präparat der Kern als regelmäßiger ellipsoider Körper von bestimmten Größenverhältnissen mit verwaschenen Konturen eben deutlich hervor. Beim Phenylhydrazin-Tier erscheint der Kern scharf umgrenzt, verkleinert, die Konturen unregelmäßig. Es hat eine beträchtliche Schrumpfung des Kernes stattgefunden. Dies macht sich auch dadurch kenntlich, daß an der Stelle, die der Kern früher einnahm, eine Höhlung sich gebildet hat. Der Kern ist häufig nicht nur geschrumpft, sondern auch disloziert. Im Zentrum der Zelle sehen wir dann die Kernhöhlung, und seitlich von dieser den stark geschrumpften Kern mitten im Protoplasma liegen. — Später (nach 24 Stunden) zeigen sich auch an dem Protoplasma der roten Blutkörperchen Veränderungen. Der Blutfarbstoff scheint nicht mehr gleichmäßig verteilt, sondern er ist in, fächerförmig vom Kern nach der Peripherie zustrebende, Segmente angeordnet, oder er ist in unregelmäßige Haufen, Bänder und Stränge zerteilt. Gleichzeitig erscheint auch das Protoplasma der Blutscheiben geschrumpft: Die Blutscheiben haben an Breite verloren, der Rand zeigt Knickungen und Einkerbungen; die Blutkörperchen sehen zuweilen wie gefältelt aus (s. Tafel II, Fig. 4d u. e).

Hydroxylamin, das ja auch beim Säuger und Vogel dem Phenylhydrazin ähnlich wirkt, bewirkt am Froschblutkörperchen dieselbe Deformation und Dislokation des Kernes, dieselbe Zusammenklumpung des Hämoglobins, dieselbe Schrumpfung des Protoplasmas wie das Phenylhydrazin. Daneben erweist sich aber das Hydroxylamin auch als naher Verwandter des Ammoniaks, indem es gleichzeitig die Ausscheidung zahlreicher kleiner, ungefärbter Tröpfchen im Protoplasma herbeiführt (s. Tafel II, Fig. 4c).

Ähnliche Veränderungen wie durch Phenylhydrazin — nur nicht so intensiv und so ausgeprägt — zeigen die roten Blutkörperchen des Frosches bei Vergiftung der Tiere durch zahlreiche aromatische Substanzen: p-Amidobenzoesäureäthylester, Anilin, Amidophenol, Nitrobenzol, die ja auch beim Säuger charakteristische Veränderungen der Erythrocyten hervorrufen, — ferner aber auch bei vielen Benzolderivaten, die beim Warmblüter (Säuger und Vogel) zu keinen erkennbaren Veränderungen führen. Die Erythrocyten des Frosches sind eben viel größer und differenzierter als die kleinen kernlosen Blutscheiben des Säugers; vor allem aber können wir beim Frosch sehr viel größere Giftdosen (auf 1 kg Körpergewicht berechnet oft das Hundertfache und mehr) zur Anwendung bringen als beim Warmblüter, ohne daß das Leben erlischt, so daß das Blut des Frosches unter viel energischere Giftwirkung gesetzt werden kann, als dies beim Säugetier oder Vogel möglich ist.

Man beobachtet daher beim Frosch nicht nur bei Körpern der aromatischen Reihe und bei den Ammoniakderivaten im weitesten Sinne Veränderungen der roten Blutkörperchen, sondern findet bei genauem Zusehen solche bei Vergiftung mit den verschiedensten Giften, insbesondere Protoplasmagiften, und zwar sowohl bei anorganischen wie bei organischen Verbindungen. Die Veränderungen bestehen meist in Segmentbildung des Hämoglobins, leichter Schrumpfung des Protoplasmas und in deutlicherem Hervortreten des oft verkleinerten Kernes. — Längere Zeit (6—10 Tage) nach der Vergiftung stellt sich häufig auch Tröpfchenausscheidung in vereinzelten Blutkörperchen ein (während nach $NH_3$-etc.-Vergiftung sämtliche Blutkörperchen binnen weniger als 24 Stunden Tröpfchenausscheidung zeigen). — Man kann die roten Blutkörperchen auch durch „Konzentrationswirkung" (Wasserentziehung) schwer schädigen, z. B. dadurch, daß man einem Frosch 10% NaCl-Lösung oder Glyzerin in einen Lymphsack oder in die Bauchhöhle injiziert. Die, durch die Wasserentziehung geschädigten, Blutkörperchen gehen größtenteils zugrunde. Wenn das Tier die unmittelbaren Folgen der Injektion (Krämpfe durch Wasserentziehung etc.) übersteht, so kann man nach 8—10 Tagen eine enorme Anämie konstatieren; vereinzelte Blutkörperchen zeigen neben anderen Deformationserscheinungen auch tropfenförmige Ausscheidungen (HEINZ[174]).

Die zerstörten roten Blutkörperchen werden im bindegewebigen Anteil der Leber und vor allem in der Milz abgelagert. Es dauert sehr lange, bis alle Degenerationsformen aus dem Blute verschwunden sind. Ebenso erfolgt auch die Regeneration äußerst langsam. Nach 4 Wochen sind erst wenige fertig ausgebildete rote Blutkörperchen vorhanden, dagegen sehr zahlreiche Erythroblasten und Übergangsformen. Die Erythroblasten stellen ungefärbte, feingekörnte Spindelzellen dar. Ihre Neubildung erfolgt in den kleinen Venen bezw. Kapillaren des Knochenmarks (s. Tafel III, Fig. 7 u. 8).

Fisch. Beim Fisch (Karpfen) gelingt es nicht, wie beim Frosch, durch Ammoniakderivate „Vakuolenbildung" (Tröpfchenausscheidung) hervorzurufen. Bei Vergiftung mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin zeigen die roten Blutkörperchen des Karpfens die gleichen Veränderungen wie die des Frosches, der Eidechse, des Huhnes: Schrumpfung des Kernes und später des ganzen Blutkörperchens (s. Tafel II, Fig. 5). — Die Ablagerung der zerstörten Blutkörperchen erfolgt langsam und zwar hauptsächlich in der Milz, sowie im bindegewebigen Anteil der Leber. Die Neubildung von roten Blutkörperchen erfolgt ebenfalls sehr langsam. — Die Fische haben kein Knochenmark. Die Bildungsstätte der Erythroblasten ist hier ein lymphoides Organ, die sogenannte Kopfniere. In dieser entstehen die roten Blutkörperchen als zunächst hämoglobinfreie, feingekörnte, runde, ovale oder spindelförmige Zellen. Sie entstehen im Inneren von Gefäßräumen innerhalb des lymphoiden Gewebes der Kopfniere, durch indirekte Teilung von Mutter-Erythroblasten (s.Tafel III, Fig. 9 u. 10).

## 2. Blutfarbstoffgifte.

### A. Methämoglobinbildende Gifte.

Eine zusammenfassende Untersuchung über Methämoglobinbildung durch chemische Substanzen ist von P. DITTRICH ausgeführt worden[177]. DITTRICH schildert zunächst das spektroskopische Verhalten

einer reinen Methämoglobinlösung. Eine solche kann man nur durch Auflösen von reinem krystallisierten Met-Hb erhalten. Dies stellte DITTRICH in folgender Weise dar:

Die roten Blutkörperchen wurden durch Waschen mit Kochsalzlösung von Plasma befreit, mit Äther gelöst, die lackfarbene Lösung filtriert, mit dem doppelten Volumen kaltgesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, neuerdings filtriert und in flachen Schalen in der Kälte sich selbst überlassen. Nach 1—3 Tagen begann die Krystallisation. Das erst-erhaltene Krystallisationsprodukt ist nicht rein (enthält einen amorphen Niederschlag) und zeigt noch vorwiegend O-Hb; durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Ammonsulfat wird es gereinigt; gleichzeitig geht das O-Hb vollständig in Met-Hb über. Der Krystallbrei wurde schließlich aus der Mutterlauge abgepreßt und (salzhaltig) trocken aufbewahrt. (Er darf nicht über Schwefelsäure getrocknet werden, weil sonst das Met-Hb in eine unlösliche Form übergeht.) Der salzhaltige Krystallbrei erwies sich leicht löslich und unbegrenzt haltbar. — Das Ammonsulfat besitzt in hohem Maße die Fähigkeit, O-Hb in Met-Hb überzuführen, ohne weitere chemische Veränderungen hervorzurufen. Für die spektroskopische Untersuchung ist es notwendig, das Vorhandensein von unverändertem O-Hb ausschließen zu können. Bei monatelang aufbewahrtem, aus Ammonsulfat hergestelltem Methämoglobin scheint diese Forderung erfüllt zu sein. Das Spektrum bleibt, wenn man das Präparat in monatelangen Pausen untersucht, stets das gleiche.

Die beistehende Figur 28 gibt das Absorptionsspektrum einer reinen Met-Hb-Lösung nach DITTRICH wieder. In der Figur sind die hauptsächlichsten FRAUNHOFERschen Linien eingezeichnet, ferner sind als Skala die Wellenlängen in millionstel Millimetern angegeben. Das Met-Hb-Spektrum zeigt (bei passender Konzentration der Met-Hb-Lösung) den typischen, allseitig anerkannten, schmalen Streifen im Rot, links von *D*. Die Mitte dieses Streifens findet sich bei 632. Das Met-Hb-Spektrum zeigt nur diesen einen, deutlichen Absorptionsstreifen.

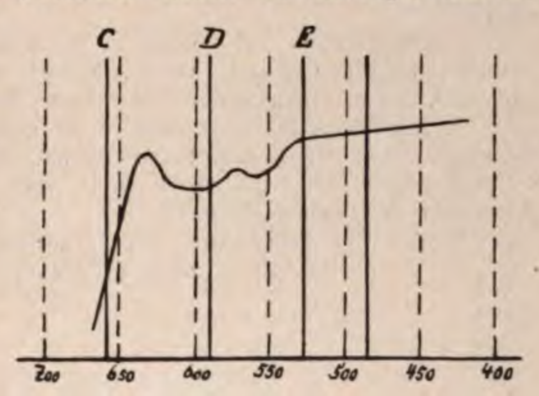


Fig. 28. Absorptionsspektrum des Methämoglobins.

Ein zweiter, undeutlicher Absorptionsstreifen liegt bei 579. Er entspricht einer Verstärkung der Absorption rechts von *D*. Er ist gegen *D* zu deutlich, gegen *E* zu aber höchst undeutlich begrenzt. Weitere Absorptionsstreifen zeigt das Spektrum des reinen, krystallisierten Met-Hb nicht. Messungen der Lichtabsorption in den verschiedenen Spektralbezirken mittels des VIERORDTschen Spektrophotometers ergaben bei einer Lösung von 0.894 Proz.*) folgendes: Nimmt man die einfallende

*) Die Bestimmung des Hb-Gehaltes geschah durch Ausfällung mit Alkohol, Auswaschen mit Wasser, Trocknung und Wägung des Niederschlages. Das einmal koagulierte Met-Hb gibt weder Farbstoff noch Eiweißstoffe an das Waschwasser ab. (l. c. S. 252 Anm.).

Lichtmenge zu 100 an, so wurden davon bei einer Schichtdicke von 1 cm durchgelassen:

| | |
|---|---|
| links von *C* (698—669) . . . . . . . . . . | 41,0 % |
| auf der Höhe von I (646—619) . . . . . . . . | 5,5 „ |
| zwischen I und *D* (617—597) . . . . . . . . | 9,0 „ |
| rechts von *D* (597—558) . . . . . . . . . . | 5—6 „ |
| rechts von der Verdunkelungsstufe 553 (545—530) | 2,5 „ |
| noch weiter gegen Violett zu (530—518) . . . . | 2,0 „ |

Eine Lösung von 3,576 Proz. ließ nur rotes Licht links von I durch. Erst bei Lösungen unter 2 Proz. war eine Aufhellung rechts von I wahrnehmbar. Der Streifen I blieb dann bei fortgesetzter Verdünnung bis zu einer Konzentration von 0,22 Proz. sichtbar. Bei 0,11 Proz. war er nicht mehr erkennbar. — Der Streifen II (welcher nur einer raschen Zunahme der Absorption hinter 590 entspricht, s. oben) tauchte deutlich bei ca. 2 Proz. auf, war bei 0,894 Proz. nur noch angedeutet, bei 0,447 Proz. nicht mehr erkennbar. — Der Beginn der diffusen Verdunkelung rechts von 553 war in allen Konzentrationen bis zu weitgehender Verdünnung kenntlich.

Das Met-Hb ist eine Sauerstoffverbindung des Hämoglobins. Das Hb wird sowohl durch oxydierende wie durch reduzierende Stoffe in Met-Hb umgewandelt. Das Met-Hb ist aber nicht eine Peroxyd- oder eine Suboxydverbindung des Hb; es enthält vielmehr nach den entscheidenden Versuchen von Hüfner und Külz den gleichen Gehalt an austreibbarem Sauerstoff wie das O-Hb, nur daß die Bindung des Sauerstoffs eine ungleich innigere ist als im O-Hb.

Nach Dittrich kann man die Met-Hb-bildenden Stoffe in 3 Gruppen einteilen:

1. Oxydierende Substanzen, z. B. Ozon, Jod-Jodkaliumlösung, Natriumhypochlorit, Chlorate, Nitrite, Nitrate organischer Radikale (Nitroglyzerin), nitrierte organische Substanzen, Azokörper.

2. Reduzierende Substanzen, z. B. naszierender Wasserstoff, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Brenzkatechin, Hydrochinon, Alloxantin.

3. Indifferente Substanzen, z. B. Salze des Anilins, des Toluidins, Acetanilid, Acetphenetidin etc.

Einfluß der Temperatur: Eine Blutlösung in Aq. dest. 1 : 70 zeigte
bei 48° C nach 17 Stunden Met-Hb
„ 38° C „ 2 Tagen „
„ 25° C „ 4 „ „
„ 20° C „ 9 „ „
„ 0° C selbst nach 14 Tagen noch kein Met-Hb.

Gelöstes Blut zeigt viel früher Met-Hb-Bildung als genuines Blut. Sehr rasch — fast sofort — wirken Met-Hb-bildend: Übermangansaures Kalium, Ferricyankalium, Ferrocyankalium, Kaliumnitrit, salzsaures Hydroxylamin. Etwas langsamer, aber immerhin rasch, tritt Met-Hb-Bildung ein auf Zusatz von altem Terpentinöl, Phenylhydrazin, Gallussäure; später, z. B. erst in ½ Stunde, auf Zufügung von chlorsaurem Kalium. — Noch später (erst nach 24 Stunden) wurde Met-Hb gefunden in Proben mit Pikrinsäure, $\alpha$-Naphthol, Chrysophansäure, Phloroglucin, Natriumbisulfit, Acetanilid, Pyrogallol, Kaliumantimoniat, Chlorcalcium. — Nach weiterem 24 stündigen Stehen in Brutwärme (37—38°) erwiesen sich noch Rohrzucker und Glyzerin als Met-Hb-bildend, während Proben mit Äther,

Phosphor (in Stücken), β-Naphthol, Resorcin, ameisensaurem Natrium, arsensaurem Kalium, salzsaurem Phenylhydrazin (?!) auch jetzt (so wenig wie die Kontrollproben) keinen Streifen im Rot aufwiesen *).

Einwirkung von Salzen: Zu je 2 ccm Blutlösung (1 Teil Blut : 4 Teile Aq. dest.) wurden je 10 Tpf. 20 % Salzlösung (= ca. 0,1 g Substanz) zugesetzt. Es zeigte sich Met-Hb (nach 3- bezw. 24 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur = ca. 20° C) sehr stark bei den Proben mit chlorsaurem Kalium, chromsaurem Kalium, chlorsaurem Natrium; stark bei antimonsaurem Kalium, arsenigsaurem Kalium; schwach bei schwefelsaurem Magnesium; Hämatin fand sich bei Alaun, saurem oxalsaurem Ammonium, kohlensaurem Natrium, jodsaurem Natrium, Chlorcalcium. (Das Hämatin wurde durch die Reduktionsprobe mit Schwefelammonium nachgewiesen.)

Konzentrierte Salzlösungen im Verein mit höherer Temperatur bewirkten rasch Met-Hb-Bildung. 1 Teil Blut + 2 Teile 20 % Salzlösung, bei 52° C gehalten, zeigte nach 1/2 Stunde starke Met-Hb-Bildung in den Proben mit Chlornatrium, Ammonsulfat, Magnesiumsulfat; schwache Met-Hb-Bildung bei Natriumnitrat, Natriumkarbonat, Chlorkalium, Bromkalium; keine Met-Hb-Bildung bei Ammonphosphat, Magnesiumcitrat, Chlorammonium, Chlorbaryum, Kaliumacetat, Natriumsulfat.

Blut im Verhältnis von 1 : 5 mit 5 %, 10 %, 20 % Lösung von Chlornatrium bezw. Ammonsulfat vermischt und bei 38° C gehalten, zeigte Met-Hb in den Proben

mit 20 % Salzlösung nach 24 Stunden
„ 10 % „ „ 5 Tagen
„ 5 % „ „ 7 „

Es vermögen demnach neutrale Salze die Met-Hb-Bildung zu begünstigen. Nach Falck wird die Chloratwirkung auf das Blut durch Kochsalzzusatz, und zwar schon von 1,5 Proz. an aufwärts begünstigt, und ähnlich sollen Glyzerin und Serumglobulin wirken [178]).

Reduziertes Hämoglobin kann selbstverständlich in Abwesenheit von Sauerstoff oder von O-spendenden Körpern nicht in Met-Hb übergeführt werden. Deshalb bleibt eine Hb-Lösung in einem evakuierten Glasrohre bei 52° C unverändert. Fügt man der entgasten Hb-Lösung eine oxydierende Substanz (z. B. chlorsaures Kalium) hinzu, so entsteht erst O-Hb, und aus diesem Met-Hb. Bei Zufügung einer reduzierenden (aber O-haltigen) Substanz erfolgt Met-Hb-Bildung ebenfalls erst dann, wenn aus dem red. Hb O-Hb entstanden ist. Zufügung eines indifferenten O-freien Salzes (Chlornatrium) verändert die Hb-Lösung nicht.

Stoffe, die in intakte Blutkörperchen nicht einzudringen vermögen, greifen das Hämoglobin derselben nicht an, wenn sie auch auf gelöstes O-Hb sehr rasch und energisch Met-Hb-bildend einwirken. So wirkt z. B. das Ferricyankalium nur auf das gelöste Hb, nicht auf das genuine Blut (bezw. auf rote Blutkörperchen in isotonischer Lösung) Met-Hb-bildend (v. Mering [139])). Das Ferricyankalium ist daher beim lebenden Tier ohne Blutgiftwirkung: 2 g Ferricyankalium in den Magen gegeben, erwiesen sich für einen Hund von 3200 g als völlig indifferent. — Ferrocyannatrium hat eine geringe Wirkung auch auf intakte Blutkörperchen; genuines Hundeblut, mit Ferrocyannatrium versetzt und bei

*) Dittrich benutzte zu seinen Versuchen frisches Leichenblut. Die Versuche sind nicht unter aseptischen Kautelen ausgeführt, weshalb in gewissen Fällen nicht zu entscheiden ist, ob die beginnende Fäulnis oder der zugesetzte Stoff die Met-Hb-Bildung herbeigeführt hat.

37° C gehalten, zeigte nach 5 Stunden den Met-Hb-Streifen (Menschenblut unter den gleichen Bedingungen zeigte ihn nicht). 10 g Ferrocyannatrium in den Magen gegeben, erzeugten bei einem Hunde von 3170 g keine Veränderung des O-Hb und keine sonstigen Symptome.

Eine Anzahl Gifte bewirkt Met-Hb-Bildung auch an den intakten roten Blutkörperchen. Met-Hb ist an sich nicht giftig: 1,085 g krystallisierten Methämoglobins einem 4050 g schweren Hunde eingespritzt, erzeugte keinerlei Symptome; das Met-Hb war nach 6 $^1/_2$ Stunden im Blute nicht mehr nachweisbar. Die Blutkörperchen scheinen durch Umwandlung ihres Hb in Met-Hb und Rückverwandlung in O-Hb nicht geschädigt zu werden. (Sie können aber natürlich durch eine gleichzeitig verlaufende, auf das Stroma gerichtete Giftwirkung des betreffenden Körpers (z. B. durch chlorsaures Kalium, Toluylendiamin etc.) zum Untergang gebracht werden).

Wirkung des Nitrobenzol. Hundeblut (1:4) mit einer kleinen Menge Nitrobenzol geschüttelt und bei 38° gehalten, zeigte nach 1 $^1/_2$ Stunden einen starken Met-Hb-Streifen; Menschenblut nach 5 Stunden erst eine Andeutung desselben. — Mit einem Überschuß von Nitrobenzol versetzt, zeigte Menschenblut in der Wärme nicht Met-Hb, sondern Hämatin. Bei Zimmertemperatur konnte DITTRICH nie eine Veränderung des Blutes wahrnehmen.

Ein Hund von 7 kg, mit 6 968 000 roten Blutkörperchen pro cbmm, erhielt 5 ccm reinen Nitrobenzols in den Magen. Das Blut zeigte nach 1 $^1/_2$ Std. deutlich den Met-Hb-Streifen. Nach 5 Std. Muskelunruhe, Krämpfe. Nach 7 Std. Narkose; Blutkörperchenzahl 6824000. Am zweiten Tage vormittags Sopor; Blutkörperchenzahl 6480000; nachmittags Muskelzuckungen; Blutkörperchenzahl 9 280 000 (also starke Bluteindickung). — Am dritten Tage Exitus im Sopor; das Leichenblut zeigt Met-Hb, kein Hämatin.

Wirkung des Nitroglyzerin:

Ein Hund von 3280 g erhielt 2 g Nitroglyzerin in den Magen; Zahl der roten Blutkörperchen 5 184 000 pro cbmm. Bereits nach 1 Std. deutlicher Met-Hb-Streifen im Blut. Derselbe bleibt zwei Tage nachweisbar, ist am dritten verschwunden. Blutkörperchenzahl unverändert (am dritten Tage 5 176 000).

Wirkung des Antifebrin: Kalt gesättigte Antifebrinlösung erzeugt im Hunde- wie im Menschenblut Met-Hb, nicht Hämatin.

Ein Hund von 7 kg, Blutkörperchenzahl 6 417 000, erhält 10 g Antifebrin in 100 ccm $H_2O$ verteilt, in den Magen. Nach 1 St. Met-Hb im Blut. Nach 6 Std. tiefe Narkose; Atmung oberflächlich; Muskelzuckungen. Blut teerartig. Blutkörperchenzahl nach 7 $^1/_4$ Std. 7 280 000 (also Eindickung). Tod in der Nacht. Im Leichenblut Met-Hb neben O-Hb).

Gallussaures Natrium (10 g für einen Hund von 5 kg) erwies sich als ungiftig.

Sulfonal tötete zu 4 g einen 5 kg schweren Hund, erzeugte aber kein Met-Hb im Blute. Bei direktem Zusatz von Sulfonal zu Hundeblut zeigte dieses bei 38° nach 8 Stunden Met-Hb; — Menschenblut zeigte unter denselben Bedingungen Met-Hb nicht. Hundeblut ist also weniger widerstandsfähig als Menschenblut (s. auch oben bei Nitrobenzol). Unter

dem bloßen Einfluß der Wärme (30—40°) tritt ebenfalls im Hundeblut eher Met-Hb auf als im Menschenblut.

Hayem[178]) gibt in einer Mitteilung an die Pariser Académie des Sciences folgende Einteilung der Met-Hb-bildenden Gifte:

1. Solche Gifte, die Met-Hb in den roten Blutkörperchen selbst erzeugen, ohne dieselben sonst in irgend einer Weise zu schädigen (Beispiel: Amylnitrit, Kairin).

2. Solche Gifte, die Met-Hb bilden, indem sie zugleich auf die Blutkörperchen zerstörend, auflösend, einwirken. — Diese Gruppe zerfällt in mehrere Unterabteilungen:

a) Gifte, die die roten Blutkörperchen zum Teil lösen und sowohl in dem gelösten Hb des Plasmas wie in den ungelösten roten Blutkörperchen Met-Hb entstehen lassen (Beispiel: Natriumnitrit, Pyrogallussäure).

b) Gruppe der chlorsauren Salze: In großen Dosen wandeln sie rasch im Organismus das O-Hb in den ungelösten roten Blutkörperchen in Met-Hb um (töten daher durch Erstickung); in mäßigen Dosen, bezw. langsamer einwirkend, führen sie allmähliche Auflösung von roten Blutkörperchen neben Met-Hb-Bildung herbei.

c) Stoffe, die nur auf gelöstes Hb, gar nicht auf das, in den intakten roten Blutkörperchen enthaltene, Hb einwirken (Beispiel: Ferricyankalium).

Lewin[179]) schlägt vor, die Blutgifte, abzüglich derjenigen, die Kohlenoxydhämoglobin und Sulfhämoglobin bilden, vorläufig zu sondern in solche, die

a) nur Met-Hb,

b) neben Met-Hb (oder, was selten ist, ohne dieses) Hämatin im Blute erzeugen.

Ein Gift, das neben Met-Hb-Bildung auch Hämatinbildung hervorrufen soll, ist das Hydroxylamin.

Fügt man zu frischem genuinen Blut eine kleine Menge von salzsaurem Hydroxylamin oder von neutralisiertem Hydroxylamin*) hinzu, so entsteht alsbald im Blute Met-Hb. Später zeigt die Reduktionsprobe auch das Vorhandensein von Hämatin an. Ein Überschuß von salzsaurem Hydroxylamin zu Blut zugesetzt, läßt für einige Zeit den Streifen des sauren Hämatins neben dem Met-Hb-Streifen im Rot erkennen; dann wird das Blut trübe und undurchsichtig.

In einer Lösung von Met-Hb ruft Hydroxylamin Hämatinbildung hervor. Setzt man zu einer CO-Hb-Lösung Hydroxylamin, so tritt nach einiger Zeit (17 Stunden) Met-Hb, später (nach 2 Tagen) Hämatin auf. Fügt man zu Schwefelwasserstoff-Blut Hydroxylamin, so verbreitert sich der Sulf-Hb-Streifen im Rot — offenbar durch Zusammentreten mit dem Met-Hb-Streifen.

Versuche an Tieren:

Ein Kaninchen von 725 g erhielt 0,4 g salzsaures Hydroxylamin subkutan. Nach 10 Min. Krämpfe, später allgemeine Schwäche, dann scheinbare Erholung, nach 22 Std. Tod. 5 Min. nach der Vergiftung zeigte das Blut Met-Hb und, bei der Reduktion mit Schwefelammonium, auch reduziertes Hämatin. Nach $5^1/_2$ Std. war kein Met-Hb-Streifen, wohl

*) Reines Hydroxylamin reagiert alkalisch, salzsaures Hydroxylamin sauer.

aber durch die Reduktionsprobe noch Hämatin im Blute zu konstatieren. Das Herzblut des toten Tieres zeigte direkt den, im äußersten Rot gelegenen, Streifen des sauren Hämatins.

Auch bei der Taube, beim Frosch, der Schildkröte, dem Salamander, dem Barsch, der Karausche fand LEWIN neben Met-Hb durch die Reduktionsprobe nachweisbares Hämatin.

v. VORKAMPFF-LAUE [180]) untersuchte unter KOBERTS Leitung die Einwirkung einer Anzahl Stoffe (in neutralen Lösungen) auf Lösungen von Rinderblut und auf Met-Hb-Lösungen. (Die letzteren wurden durch Schütteln von Blutlösung mit einem Ferricyankaliumkrystall und Abgießen der braun gewordenen Flüssigkeit gewonnen.)

Kalium nitricum (1:1500—1:50) 1—10 % Blutlösungen zugesetzt, verändert dieselben innerhalb 24 Stunden (bei Zimmertemperatur) nicht — ebensowenig verändert es 1—10 % Met-Hb-Lösungen.

Natrium nitrosum wandelt O-Hb in Met-Hb um; in Met-Hb-Lösungen macht es die braune Farbe und den Absorptionsstreifen des Met-Hb verschwinden; es tritt die rote Farbe und das Spektrum des O-Hb auf.

Amylnitrit bewirkt in Blutlösungen Met-Hb-Bildung und (bei einer Konzentration von 1:50) nach 25 Minuten beginnende Trübung und Bildung eines graugrünlichen Niederschlages (Reaktion schwach sauer); — Met-Hb-Lösung wird durch Amylnitrit gerötet; der Met-Hb-Streifen verschwindet, und O-Hb tritt auf.

Alkohol absolutus, im Verhältnis von 1:1 zu Blutlösung zugesetzt, läßt Met-Hb entstehen; bei geringerem Alkoholzusatz bleibt das Blut unverändert. Die Reaktion der Blut-Alkohol-Mischungen wird sauer. — Zusatz von Alkohol zu Met-Hb-Lösung 1:1 macht letztere sich röten und läßt das O-Hb-Spektrum auftreten.

Pyrogallol (neutralisiert) bewirkt bei einer Konzentration von 1 : 50 Blutlösung nach $^1/_2$ Stunde Met-Hb-Bildung, nach mehreren Stunden Trübung: Reaktion schwach sauer. Met-Hb-Lösung wird durch Pyrogallol rötlich, und das O-Hb-Spektrum tritt auf.

Natrium formicicum (1:500—1:200) wandelt nur sehr allmählich O-Hb in Met-Hb, und umgekehrt Met-Hb in O-Hb um.

Salzsaures Hydroxylamin (neutralisiert, 1 : 2000—1 : 1000) wandelt sehr rasch O-Hb in Met-Hb um; in Met-Hb-Lösungen macht es nach längerer Zeit (mehreren bis 14 Stunden) den Met-Hb-Streifen verschwinden und die O-Hb-Streifen auftreten.

Salzsaures Phenylhydrazin (1:10000—1:5000) bewirkt nach wenigen Minuten Verschwinden der O-Hb-Streifen und Auftreten eines undeutlichen Met-Hb-Streifens. Nach 24 Stunden ist ein deutlicher Met-Hb-Streifen vorhanden, und eine feine Trübung entstanden. — Met-Hb-Lösung wird gerötet; der Met-Hb-Streifen verschwindet und die O-Hb-Streifen treten auf.

Gerbsäure (neutralisiert, 1:3000) erzeugt nach einigen Minuten Bräunung und Met-Hb-Bildung, später Trübung und Bildung eines schmutzig-grauen Niederschlages. Met-Hb-Lösung wird unter Auftreten der O-Hb-Streifen gerötet. — Analog, nur viel schwächer und langsamer, wirkt gallussaures Natrium.

Benzaldehyd (1:480) bewirkt nach 1 Stunde Braunfärbung (Met-Hb-Bildung) und Trübung. — Met-Hb-Lösung wird durch Benzaldehyd unverändert gelassen.

Nitrobenzol (1:480) bewirkt in 1—10% Blutlösungen (Rinderblut — Zimmertemperatur) rasch Braunfärbung und bald darauf Trübung; der Met-Hb-Streifen ist aber nicht nachweisbar, während die O-Hb-Streifen nach 24 Stunden noch deutlich sichtbar sind. Met-Hb-Lösung wird nur getrübt; die Farbe wird nicht geändert.

Kairin (1:3000) macht nach 1 Stunde Met-Hb-Bildung; Met-Hb-Lösung wird bald gerötet und in O-Hb zurück verwandelt.

Traubenzucker (1:300—1:100) reduziert O-Hb zu Hb, erzeugt kein Met-Hb, ändert Met-Hb-Lösung nicht.

Phosphorigsaures Natrium wandelt O-Hb in Met-Hb um, läßt Met-Hb unverändert.

Chlornatrium, 1 Teil gesättigte Lösung auf 30 Teile Blutlösung, läßt nach 24 Stunden einen schwachen Met-Hb-Streifen erkennen; Met-Hb-Lösung wird nicht verändert.

DENNIG[181] untersuchte die Methämoglobinbildung im Hundeblut infolge Verabreichung von Antifebrin bezw. Phenacetin quantitativ mittels des HÜFNERschen Spektrophotometers*). Bestimmt man für Oxyhämoglobin den Extinktionskoeffizienten $\varepsilon$ für das Intervall zwischen den Wellenlängen 546,3 $\mu\mu$ und 535,1 $\mu\mu$ und $\varepsilon'$ für das Intervall 568,7 $\mu\mu$ bis 557,5 $\mu\mu$, so ist der Quotient $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ für reines O-haltiges Blut eine konstante Größe, und zwar ist $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ für Menschenblut = 1,578, für Tierblut = 1,577. Für Met-Hb ist der Quotient $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ ein ganz anderer, und zwar für Met-Hb aus Rinderblut = 1,176. Aus dem Quotienten $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ kann man nun berechnen, wieviel Met-Hb neben O-Hb vorhanden ist (HÜFNER**).

DENNIG gab einem Hund von 8,75 kg 6 g Acetanilid in den Magen. Nach 4 Std. starke Cyanose, unregelmäßiger Puls, tiefste Narkose; $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ = 1,335, i. e. Met-Hb = 62%, O-Hb = 38%. 3 Std. später $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ = 1,343, i. e. Met-Hb = 60%, O-Hb = 40%. Nach abermals 2 Std. $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ = 1,362, i. e. Met-Hb = 55% O-Hb = 45%. Das Tier (das zeitweise fast moribund schien) erholt sich langsam; 23 Std. nach der Einnahme zeigt das Blut noch 48% Met-Hb, nach 30 Std. noch 20%, nach 48 Std. ist das Met-Hb verschwunden.

Ein Hund von 44 kg bekam um 9 Uhr 30 g Acetanilid. Um 4[15] tiefste Narkose; sehr starker Met-Hb-Streifen, starke Cyanose; Blut tiefbraun, klebrig; $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ = 1,368; Met-Hb = 55%, O-Hb = 35%. Um 5[20] Blut schwarzbraun, teerartig; $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon}$ = 1,325; Met-Hb = 65%. Um

*) Vergl. Anleitung zum Gebrauch des HÜFNERschen Spektrophotometers. Tübingen 1892.

**) Vergl. HÜFNER: Über die gleichzeitige quantitative Bestimmung zweier Farbstoffe im Blute mit Hilfe des Spektrophotometers. DUBOIS' Archiv 1899.

$5^{40}$ $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon} = 1{,}315$; Met-Hb = 67 %. Atmung und Puls unregelmäßig; Tier fast moribund. Um 6 Uhr Exitus: $6^{30}$ $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon} = 1{,}292$; Met-Hb = 73 %, O-Hb = 23 %.

Ein Hund von 12,5 kg erhielt 6 g Phenacetin in den Magen. Nach 4 St. $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon} = 1{,}412$; Met-Hb = 42 %; OHb = 58 %; Atmung ziemlich tief; Tier ruhig, reagiert auf Reize. Nach 7 1/2 Std. Met-Hb = 38 %; nach 10 Std. Met-Hb = 36 %; nach 25 Std. Met-Hb = 3 %; vollständige Erholung; kein Streifen im Rot mehr sichtbar; Blutkörperchenzahl 4 970 000 (vor dem Versuch 4 900 000).

Ein Hund von 10 kg erhielt 10 g Phenacetin. Nach 5 1/2 Std. $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon} = 1{,}436$; Met-Hb = 36 %; O-Hb = 64 %; Streifen im Rot sehr stark; keine Narkose. Nach 12 St. Met-Hb = 15 %; Streifen im Rot kaum angedeutet; nach 24 Std. $\frac{\varepsilon'}{\varepsilon} = 1{,}576$; Met-Hb = 0 %, OHb = 100 %.

Aus den Versuchen Dennigs ergibt sich das wichtige Resultat, daß das Leben erlischt, wenn 2/3 des O-Hb in Met-Hb verwandelt sind.

Im Anschluß an die aufgeführten, zusammenfassenden Arbeiten über Met-Hb-Bildung sollen im folgenden die Met-Hb-bildenden Gifte (i. e. solche Gifte, die resorptive Met-Hb-Bildung verursachen) im einzelnen aufgeführt werden.

Chlorsaure Salze. Chlorsaures Kalium bewirkt beim Menschen typische Met-Hb-Bildung. Durch sehr große Dosen wird der größere Teil des O-Hb der roten Blutkörperchen in Met-Hb verwandelt, und es erfolgt Erstickung. Kleinere Dosen rufen zwar ebenfalls Met-Hb-Bildung hervor; aber dieselbe geht, weil nur mäßig, ohne Schaden zu bringen, vorüber; dann aber setzen die anderweitigen, oben geschilderten, Veränderungen der roten Blutkörperchen ein und können noch zu schwerer Erkrankung bezw. zum Tode führen.

Bei direktem Zusatz von chlorsauren Salzen wird das Blut aller Tiere (nicht nur der Fleisch-, sondern auch der Pflanzenfresser) nach längerer Einwirkung braun gefärbt, und das O-Hb allmählich in Met-Hb verwandelt. Am raschesten Met-Hb-bildend wirkt nach v. Mering[139]) die freie Chlorsäure, dann das Ammonsalz, dann das Mg-, Ca-, Sr-, Ba-Salz, am langsamsten das Na- und K-Salz. Diejenigen Salze sind die giftigsten, die die wenigst stabilsten sind (in denen die Säure durch die schwächsten chemischen Eingriffe von dem Metall getrennt wird). — Bei resorptiver Vergiftung findet Met-Hb-Bildung rasch bei Mensch, Hund und Katze statt. Pflanzenfresser zeigen nur schwer oder gar nicht Met-Hb-Bildung; sie verhalten sich wieder untereinander verschieden. Ein Meerschweinchen, dem ich am 1. Tage 0,5 g, am 2. Tage 1 g, am 3. Tage 2 g chlorsaures Natrium subkutan in 10 % Lösung gegeben hatte, starb 4 Stunden nach der letzten Injektion; das Blut war braun und zeigte den Met-Hb-Streifen. Ein Kaninchen erhielt am 1. Tage 1 g, am 2. Tage 2 g, am 3. Tage 4 g, am 5. Tage 5 g subkutan; es starb am 5. Tage. Das Blut der Carotis war hellrot und zeigte keine Spur von

Met-Hb; dagegen waren die Hautvenen der Rückenhaut, da wo die Injektion der 10 % $ClO_3Na$-Lösung stattgefunden hatte, mit braunem, Met-Hb-haltigem Blute erfüllt.

Bestimmungen des Sauerstoffgehaltes in dem Blute von Chlorat-vergifteten Hunden (kurz vor dem Exitus) hat v. LIMBEEK ausgeführt[140]). (Zur Bestimmung des O im Blute bediente sich v. LIMBECK der von SCHÜTZENBERGER angegebenen Titriermethode mit Indigo und Natriumhyposulfit im Wasserstoffstrome*)). Ein Hund von 3200 g erhielt 26 g $NaClO_3$ in 10 % Lösung in den Magen. Knapp vor dem Tode enthielt das Met-Hb-haltige Blut unentgast 7,6 Proz. O; dasselbe mit Luft geschüttelt 7,8 Proz. O; nach dem Entgasen 6,6 Proz. O. Die Menge des im Blute vorhandenen, an O-Hb gebundenen O erwies sich also = 7,6—6,6 Proz. = 1 Proz., und die Menge des überhaupt noch aufnehmbaren O = 7,8—6,6 Proz. = 1,2 Proz. — Bei einem anderen Hund von 4400 g, der 22 g $ClO_3Na$ in den Magen erhalten, zeigte das Blut im Momente des Todes unentgast 7,8 Proz., entgast 7 Proz. O, so daß auf das noch vorhandene O-Hb nur 0,8 Proz. O entfielen.

Bei Kaninchen findet sich, wie oben bemerkt, bei Choratvergiftung kein Met-Hb im Blute. STOCKVIS[141]) gelang es weder bei intrastomachaler noch bei intravenöser Beibringung von $ClO_3Na$ (auch nicht bei Ureterenunterbindung) bei Kaninchen Met-Hb im Blute zu erzeugen. CAHN[144]) legte sich die Frage vor, ob durch gewisse schädigende Eingriffe bei Kaninchen Met-Hb-Bildung durch $ClO_3Na$ ermöglicht würde. v. MERING hatte nachgewiesen, daß Verminderung der Alkaleszenz des Blutes das Auftreten von Met-Hb begünstigt. CAHN gab Kaninchen von 1500 bis 1800 g abends je 0,6 g, morgens je 0,3 g Salzsäure verdünnt in den Magen (was die Tiere eben noch vertragen) und injizierte dann je 1,2 g $ClO_3Na$ subkutan: nie trat Met-Hb im Blute auf. Ebensowenig bewirkte bei einem $CO_2$-vergifteten Kaninchen Injektion von 0,9 g $ClO_3Na$ Met-Hb-Bildung. Bei fiebernden Kaninchen fand CAHN auf Injektion von 1,0 g, —1,2 g, —3 g, —4 g $ClO_3Na$ in 4 Fällen kein Met-Hb im Blut, — in einem Fall auf teils subkutane, teils intravenöse Injektion von 5 g $ClO_3Na$ unmittelbar vor dem Tode einen schwachen Met-Hb-Streifen (das Fieber war durch Injektion von faulendem Blut erzeugt worden). — CAHN injizierte ferner Kaninchen intravenös je 3, 4, 6 ccm lackfarbig gemachten Blutes, oder er bewirkte Blutkörperchenlösung durch intravenöse Injektion von 8 bezw. 15 ccm 40 % Glyzerinlösung. Auf nachfolgende Injektion von 0,5 g $ClO_3Na$ intravenös + 0,5 g subkutan trat in keinem Falle Met-Hb-Bildung ein. — Schließlich exstirpierte CAHN Kaninchen die beiden Nieren und injizierte $ClO_3Na$ subkutan: in einem Falle trat Braunfärbung des Blutes und Bildung von Met-Hb (auf 1 g!) ein; in vier Fällen (auf Injektion von 1,0 g, —1,6 g, —3,0 g, —4,0 g) nicht.

Nitrite. Salpetrigsaures Natrium wie salpetrigsaures Kalium führt sehr rasch Met-Hb-Bildung herbei und zwar sowohl an gelöstem O-Hb wie am ganzen Blut. Nitrate bewirken Met-Hb-Bildung nicht, falls nicht etwa durch Zersetzung, Bakterienwirkung etc. ein Teil des Nitrats zu Nitrit verwandelt ist. Das Blut Nitrit-vergifteter Menschen und Tiere (und zwar sowohl der Fleisch- wie der Pflanzenfresser) zeigt Braunfärbung und Met-Hb-Gehalt.

Hydrazin, $NH_2 \cdot NH_2$. Hydrazin ist eine starke Base. Die Salze des Hydrazins reagieren sauer. Man darf zu Versuchen über Blutwirkung

*) SCHÜTZENBERGER und RISLER: Bull. de la soc. chim., T. 20, p. 152 u. T. 21, p. 148.

natürlich nur genau neutralisierte Lösungen verwenden. Hydrazin ist ein stark reduzierender Körper. Direkt zu Blut oder zu O-Hb-Lösung zugesetzt, bewirkt er Met-Hb-Bildung. Hydrazin ist eine stark giftige Substanz; 0,1 g pro 1 kg bewirkt beim Hund Erbrechen, Aufregungszustände, dann Depression und Coma, und nach 1—2 Tagen den Tod. Über Met-Hb-Bildung im Blute wird nichts angegeben (BORISSOW unter BAUMANN [185]); PODUSCHKA unter POHL [186])).

Hydroxylamin. $NH_2 \cdot OH$. Hydroxylamin ist ein sehr reaktionsfähiger, stark reduzierender Körper. Es ist eine starke Base. Das salzsaure Salz reagiert sauer. Zu Versuchen an Blut sind neutralisierte Lösungen zu verwenden. Es bewirkt an O-Hb-Lösung wie an genuinem Blut außerordentlich rasch Met-Hb-Bildung. Auch bei resorptiver Vergiftung entsteht bei allen Tieren (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Huhn, Eidechse, Frosch, Karpfen) rasch Met-Hb. Nach LEWIN [179]) wird — bei direktem Zusatz wie auch bei resorptiver Vergiftung — neben Met-Hb auch Bildung von Hämatin beobachtet; das Hydroxylamin nimmt dadurch unter den Met-Hb-bildenden Blutgiften eine eigentümliche Stellung ein (s. oben S. 425).

Schwefelkohlenstoff, $CS_2$. Schwefelkohlenstoff ist ein chemisch indifferenter Körper; er ist ein sehr gutes Lösungsmittel für Fette. $CS_2$ führt O-Hb in Met-Hb über. Auch bei resorptiver akuter Vergiftung von Katzen fand WESTBERG [151]) neben Zerstörung der roten Blutkörperchen Met-Hb-Bildung im Blute. Bei der — nicht seltenen — Vergiftung von Menschen sind Blutveränderungen nicht beschrieben (ROSENBLATT [151])).

Wie $CS_2$ wirken Xanthogensäure = Äthyldisulfonkohlensäure, sowie trisulfokarbonsaure Alkalien, weil beide im Körper $CS_2$ abspalten (LEWIN [153])).

$$C_3H_6S_2O = C_2H_5OH + CS_2$$
$$CS_3Na_2 + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + CS_2 + H_2S.$$

Formaldehyd, $H \cdot CHO$, eine chemisch außerordentlich reaktionsfähige Substanz, wandelt bei direktem Zusatz O-Hb in Met-Hb um. Bei resorptiver Vergiftung von Tier und Mensch wird dagegen von Met-Hb-Bildung nichts berichtet.

Amylnitrit. $C_5H_{11} \cdot ONO$, Salpetrigsäureamylester, bewirkt bei direktem Zusatz zu Blut Met-Hb-Bildung und Bildung eines graugrünlichen Niederschlages (v. VORKAMPFF-LAUE, s. oben). Auch bei resorptiver Vergiftung (vom Magen aus, wie bei Einatmung) entsteht bei Mensch und Tier Met-Hb im Blute (WINKLER [187])).

Nitroglyzerin, $C_3H_5(ONO_2)_3$, Glyzerinsalpetersäureester, besitzt, wiewohl ein Nitrat, doch in ausgesprochenem Maße die allgemeine Nitritwirkung (wie das Amylnitrit, das Kaliumnitrit etc.) und führt bei direktem Zusatz zu Blut, wie bei resorptiver Vergiftung, Met-Hb-Bildung herbei (BRUEL*)). Über das Verhalten des Nitroglyzerins im Stoffwechsel (ob es im Organismus zum größeren Teile zu Nitrit reduziert werde) ist nichts bekannt**).

Methylhydrazin und Äthylhydrazin, $CH_3NH \cdot NH_2$ und $C_2H_5NH \cdot NH_2$, wirken dem Hydrazin analog***).

Karbolsäure, $C_6H_5OH$. Durch 5 % Karbolsäurelösung wird Blut, wie andere Eiweißlösungen, gefällt, durch 1 % Lösung nicht gefällt.

*) BRUEL, Thèse de Paris, 1876.

**) Vergl. KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 315.

***) KUNKEL, l. c., S. 634.

1 Proz. Karbolzusatz zerstört allmählich das Hämoglobin; die Farbe des Blutes wird bräunlich, dann schmutzig braungrünlich; nach längerer Zeit sind die Hb-Streifen vollständig verschwunden. — KÖSTER[189]) macht folgende Angaben: Reduziert man Blut mit Schwefelammon, so entsteht das breite Band des reduzierten Hämoglobins. Gibt man jetzt Karbolsäure zu, so verschwinde dieses Band und es erscheine ein neues an der Grenze von Gelb und Grün. KUNKEL konnte diese Angabe nicht bestätigen; Zusatz von mäßigen Karbolmengen ändert nach ihm red. Hb nicht*).

Pyrogallussäure, Trihydroxybenzol, $C_6H_3(OH)_3$ (1, 2, 3), ist ein, besonders in alkalischer Lösung außerordentlich stark reduzierender, Körper. Pyrogallussäure bewirkt sowohl bei direktem Zusatz (v. VORKAMPFF-LAUE) wie bei resorptiver Vergiftung, beim Tier wie beim Menschen, rasche und intensive Met-Hb-Bildung (NEISSER[161])).

Chinone. Chinone sind aromatische, sauerstoffhaltige Verbindungen, die aus Benzolen durch Ersatz von 2 H-Atomen durch 2 O-Atome entstehen. Sie sind starke Oxydationsmittel. Auf Blut wirken Chinon, $C_6H_4O_2$, und Toluchinon, $C_7H_6O_2$, Met-Hb-bildend. Sie sind gleichzeitig stark eiweißfällend und wirken auf das gebildete Met-Hb weiter zerstörend ein (SCHULZ[190])).

Nitrobenzol und Dinitrobenzol. — Sehr merkwürdig ist das Verhalten des Blutes bei Nitrobenzolvergiftung. Bei direktem Zusatz von Nitrobenzol zu Blut tritt (bei gewöhnlicher Temperatur) keine Met-Hb-Bildung ein (v. VORKAMPFF-LAUE s. oben). FILEHNE[191]) setzte zu arteriellem Hundeblut $^1/_{10}$ Volum Nitrobenzol und schüttelte die Mischung in einem offenen Glaskolben: das Blut wurde hellziegelrot und behielt dauernd diese Farbe. Es zeigte die O-Hb-Streifen; das O-Hb ließ sich durch Entgasen in red. Hb überführen. FILEHNE ließ ferner auf entgastes Blut Nitrobenzol einwirken; mit Luft geschüttelt, zeigte dasselbe wieder die O-Hb-Streifen. WEISSENSTEIN[192]) (unter KUNKEL) setzte zu Blut, das durch Durchleiten von Wasserstoff vollständig reduziert war, Nitrobenzol hinzu: das Blut nahm eine schmutzig-braune Farbe an und ließ sich nicht mehr arterialisieren**). — Das Blut Nitrobenzol-vergifteter Kaninchen zeigt braunrote Farbe, läßt aber nie einen Streifen im Rot erkennen. Das Blut Nitrobenzol-vergifteter Hunde ist tief dunkelbraun; es zeigt einen Absorptionsstreifen an der Grenze zwischen Rot und Gelb, der mit keinem anderen Streifen (insbesondere nicht mit dem Streifen des sauren Hämatins) identisch ist (FILEHNE). Das, durch Nitrobenzol veränderte, Blut ist, ebenso wie das Chloratblut, zur Sauerstoffübertragung untauglich geworden. Das Blut eines, durch 10 ccm Nitrobenzol (in den Magen) vergifteten, Hundes zeigte 2 Stunden nach der Vergiftung einen Sauerstoffgehalt von 2,92 Vol.-Proz. O; — bei einem zweiten Hund (nach der gleichen Dosis Nitrobenzol) sogar nur 0,91 Vol.-Proz. Sauerstoff (FILEHNE). — Nach LEWIN[194]) findet sich im Blute, sowohl bei direktem Zusatz von Nitrobenzol (nach einigen Stunden) wie bei resorptiver Vergiftung, Methämoglobin. Bei sehr langsamer Vergiftung erhalte man im Met-Hb-haltigen Blute nach der Reduktion mit Schwefelammon das Spektrum des reduzierten Hämatins.

Pikrinsäure, Trinitophenol $C_6H_2 \cdot OH \cdot (NO_2)_3$ (1, 2, 4, 6), wandelt (neutralisiert) bei direktem Zusatz O-Hb in Met-Hb um, jedoch nur langsam und allmählich. Auch bei resorptiver Vergiftung kann Met-Hb

*) KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 526.
**) KUNKEL, l. c., S. 560, Anmerkung.

entstehen: bei experimenteller Vergiftung an Tieren ist Met-Hb im Pfortaderblut gesehen worden (Rymsza[165]). Bei Vergiftungen von Menschen ist Methämoglobinbildung bisher nicht beschrieben worden*).

Anilin und Anilinderivate. Anilin, Amidobenzol, $C_6H_5 \cdot NH_2$, ist eine schwache Base; es reagiert auf Lakmus nicht alkalisch. Das salzsaure bezw. schwefelsaure Anilin reagiert stark sauer. Anilinwasser zu Blut zugesetzt, erzeugt bald den Met-Hb-Streifen. Das Blut von Anilin-vergifteten Kaninchen wird bräunlichrot, läßt aber einen Streifen im Rot nicht erkennen. Das Blut von Katze und Hund dagegen zeigt deutlich den Met-Hb-Streifen, ebenso das des Menschen. Wie Anilin, bewirken auch die, als Arzneimittel vielfach gebrauchten, Anilinderivate Antifebrin (Acetanilid), Exalgin (Metylacetanilid) etc. in großen Dosen Met-Hb-Bildung im Blute.

Die Toluidine, von der Formel $C_6H_4 \cdot CH_3 \cdot NH_2$, wirken dem Anilin ganz analog. Ebenso wirken auch die aromatischen Diamine: so ruft z. B. das Ortho- wie Paratoluylendiamin bei resorptiver Vergiftung bei Hunden und Katzen Met-Hb-Bildung hervor.

p-Amidophenol und Amidophenolderivate. Das p-Amidophenol, $C_6H_4 \cdot NH_2 \cdot OH$, erzeugt bei Hunden und Katzen Met-Hb-Bildung; ebenso tun dies die Amidophenolderivate Phenacetin, Methacetin etc. (Dittrich s. ob.). Auch beim Menschen ist auf große Dosen Phenacetin Met-Hb-Bildung beobachtet worden (allerdings viel seltener als bei Antifebrin).

Phenylhydrazin, $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2$, ist ein außerordentlich reaktionsfähiger, stark reduzierender Körper. Es stellt eine relativ schwache Base dar; das salzsaure bezw. schwefelsaure Salz reagiert stark sauer. Neutrale Lösungen zu O-Hb-Lösung (bezw. zu genuinem Blut) hinzugefügt, bewirken bald Met-Hb-Bildung und nach einiger Zeit feinkörnige Ausfällung (v. Vorkampff-Laue s. oben). Bei resorptiver Vergiftung erzeugt das Phenylhydrazin bei allen Tieren (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Huhn, Eidechse, Frosch, Karpfen) Met-Hb-Bildung.

Phenylhydroxylamin, $C_6H_5 \cdot NHOH$, ein sehr reaktionsfähiger, leicht zersetzlicher Körper erzeugt bei direktem Zusatz, wie bei resorptiver Vergiftung schon in kleinen Dosen Met-Hb im Blute (Lewin[172]).

Kairin, Methylhydrooxychinolin, $C_{10}H_{13}NO_2$, bewirkt bei direktem Zusatze, wie bei resorptiver Vergiftung mittels großer Dosen bei Tier und Mensch Met-Hb-Bildung.

Antipyrin, Phenyldimethylpyrazolon, $C_{11}H_{12}N_2O$, bewirkt bei direktem Zusatz zu Blut Met-Hb-Bildung. Bei den zahlreichen Antipyrinvergiftungen am Menschen ist Vorkommen von Met-Hb im Blute nicht beschrieben.

Mit der vorstehenden Aufzählung sind sicher nicht alle Met-Hb-bildenden Gifte erschöpft; es sind aber in derselben die wichtigsten dieser Gifte (und zwar in chemischer Reihenfolge: anorganische Verbindungen, dann aliphatische, schließlich aromatische Körper) aufgeführt.

### B. Verbindungen des Hämoglobins mit Stickoxyd — Blausäure — Schwefelwasserstoff — Kohlenoxyd — Wasserstoffsuperoxyd.

Stickoxyd-Hämoglobin, NO-Hb, entsteht, wenn Blut mit Stickoxyd in Abwesenheit von Sauerstoff in Berührung gebracht wird. Bei Gegenwart von O verwandelt sich Stickoxyd sofort in Untersalpetersäure.

*) Kunkel, l. c. S. 563.

NO-Hb kann sich daher nie bei einer Vergiftung bilden, sondern entsteht nur unter den angegebenen experimentellen Bedingungen. Das NO-Hb ist bläulich-violett; sein Spektrum zeigt zwei Absorptionsstreifen, ähnlich denen des O-Hb, aber weniger intensiv. Reduzierende Mittel löschen diese Streifen nicht aus. NO-Hb bildet eine sehr feste chemische Verbindung, noch fester als das CO-Hb: wird CO-Blut mit Stickoxydgas geschüttelt, so wird das CO abgegeben, und es tritt ein gleiches Volumen Stickoxyd in das Hb ein (HERMANN) *).

Wasserstoffsuperoxyd-Methämoglobin (KOBERT). Nach KOBERT gibt es eine lockere Verbindung von $H_2O_2$ und Met-Hb. Dieselbe entsteht, wenn man zu (durch Ferricyankalium gewonnener) Met-Hb-Lösung tropfenweise neutrales 1 ‰ Wasserstoffsuperoxyd zusetzt. Die braune Farbe des Met-Hb geht in ein schönes Hellrot über; gleichzeitig verschwindet der Absorptionsstreifen im Rot, und statt dessen treten zwei sehr deutliche Absorptionsstreifen im Grün auf, welche denen des alkalischen Met-Hb ähnlich, aber intensiver sind. Ein weit schwächerer, dritter Streifen kann im Blau auftreten, oder das ganze violette Ende des Spektrums ist vom Blau an verdunkelt. — Bringt man die, durch $H_2O_2$ rot gewordene, Lösung, die keine Spur des Streifens im Rot mehr zeigt, in den Brutschrank (bei 30—32° C), so wird sie bald wieder braun und zeigt wiederum den typischen Met-Hb-Streifen. Setzt man ein zweites Mal eine kleine Menge $H_2O_2$ zu, so wird die Lösung wieder rot, u. s. f. Das abwechselnde Rot- und wieder Braunwerden unterscheidet das $H_2O_2$-Met-Hb von dem Cyamethämoglobin **).

Cyanhämoglobin. Im Jahre 1891 machte KOBERT die interessante Entdeckung, daß eine braune Met-Hb-Lösung durch Zufügung von Blausäure einen Farbenumschlag in ein schönes Rot erfahre, daß der Met-Hb-Streifen verschwinde, und ein charakteristischer breiter Streifen im Grün, ganz ähnlich dem Streifen des red. Hb, auftrete, der aber beim Schütteln mit Luft nicht verschwinde***). Das entstehende Hb-Derivat ist eine Verbindung von Blutfarbstoff und Blausäure. KOBERT nannte es Cyanmethämoglobin. v. ZEYNEK hat dieses Blausäurederivat des Blutfarbstoffes näher studiert†) und nachgewiesen, daß tatsächlich eine chemische Verbindung, und zwar eine sehr feste, von CNH und Hb vorliegt, in der 1 Molekül Hb 1 Molekül CNH gebunden enthält, und die demnach als Cyanhämoglobin zu bezeichnen ist. Das Cyanhämoglobin ist krystallinisch zu erhalten. Es ist sehr widerstandsfähig gegen Fäulnis (anscheinend noch mehr als das CO-Hb). Die CNH ist, wie bemerkt, in ihm sehr fest gebunden: sie ist weder durch anhaltendes Durchleiten indifferenter Gase noch durch Evakuieren (auch nicht bei Erwärmung bis 40°) aus dem CN-Hb zu befreien.

Anhang: Photomethämoglobin. Im Jahre 1895 beschrieb BOCK ein neues krystallinisches Hb-Derivat, das er durch Einwirkung von Licht auf, durch Ferricyankalium dargestelltes, Met-Hb erhielt, und das er deshalb als „Photomethämoglobin“ bezeichnete. Dieses Photo-Met-Hb

*) HERMANN, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874, S. 112.

**) KOBERT, Beiträge zur Kenntnis der Methämoglobine. PFLÜGERS Archiv, 82, S. 603.

***) KOBERT, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis von Blausäure. Stuttgart 1891.

†) v. ZEYNEK, Über krystallisiertes Cyanhämoglobin. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 33, S. 427.

ist aber nichts anderes als Cyanhämoglobin. Bei der Einwirkung des Lichtes auf Ferricyankalium entsteht Blausäure und diese wandelt das Met-Hb in Cyanhämoglobin um. Das Photo-Met-Hb BOCKS erwies sich tatsächlich in allen Stücken als mit dem CN-Hb v. ZEYNEKS (dem Cyan-Met-Hb KOBERTS) identisch*). Auf anderes als durch Ferricyankalium dargestelltes Met-Hb wirkt Licht nicht ein.

Sulfhämoglobin. Die grundlegenden Beobachtungen über die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf den Blutfarbstoff stammen von HOPPE-SEYLER**). Nach ihm wirkt $SH_2$ auf reduziertes Hb nicht ein; wirkt dagegen $SH_2$ in Gegenwart von Sauerstoff auf eine Blutlösung ein, so wird diese schmutzigbraun verfärbt (in dünner Schicht erscheint sie schmutziggrün), und es tritt ein dem Met-Hb-Streifen ähnlicher Streifen im Rot auf: es ist eine neue Verbindung „Sulfmethämoglobin" entstanden, die nachweislich S in sich aufgenommen hat. Der Streifen im Rot ist außerordentlich leicht durch Zufügung von wenig Schwefelwasserstoffwasser oder auch von reichlichem Schwefelammonium hervorzurufen. Bei letzterem tritt natürlich zugleich der Streifen des red. Hb ein; bei $SH_2$-Zusatz bleiben, wie schon HOPPESEYLER betonte, die O-Hb-Streifen bestehen. — In neuerer Zeit hat nun HARNACK[200]) gezeigt, daß die Angabe HOPPE-SEYLERS, das $SH_2$ wirke auf red. Hb nicht ein, nicht zutreffend sei. HOPPE-SEYLER hatte, um O-freies Blut zu erhalten, längere Zeit $CO_2$ durch Blut hindurchgeleitet: auf derartig vorbehandeltes Blut wirkt tatsächlich $SH_2$ nicht ein. HARNACK betont nun, daß die Kohlensäure nicht allein O-austreibend, sondern auch Blutfarbstoff-verändernd (nach Art schwacher Säuren) wirkt. HARNACK verwandte Blutlösungen, in denen das O-Hb durch „Selbstreduktion" in red. Hb übergegangen war, oder er benutzte Lösungen von CO-Hb-Krystallen. Die O-freien Lösungen wurden durch Überschichten mit Paraffin vor der Einwirkung der Luft geschützt und $SH_2$ (ohne Luft) durchgeleitet: Die Lösungen von red. Hb bezw. CO-Hb werden etwas dunkler, behalten aber ihre schön-rote Farbe, gleichwohl tritt der charakteristische Sulf-Hb-Streifen im Rot auf. Ließ HARNACK nunmehr O neben $SH_2$ zutreten, so trat alsbald schmutzigbraune Verfärbung auf. Bei längerer Durchleitung schwanden die O-Hb-Streifen, und es blieb nur der abgeschwächte Sulf-Hb-Streifen übrig. Nach diesen Versuchen vereinigt sich $SH_2$ mit red. Hb zu einer Verbindung „Sulfhämoglobin" (welche Bezeichnung an Stelle der HOPPE-SEYLERschen „Sulfmethämoglobin" zu treten hat). Dieses Sulfhämoglobin ist dunkelrot — nicht braunrot — und zeigt den bekannten Streifen im

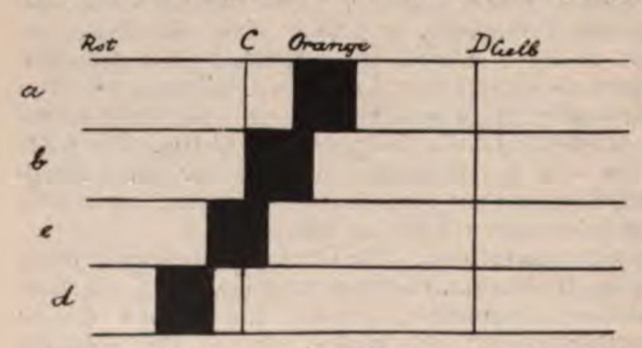


Fig. 29. Spektra: *a* = des Sulf.-Hb, *b* = des Met-Hb, *c* = des Acid-Hb, *d* = des sauren Hämatins.

*) v. ZEYNEK l. c. — HALDANE: On Cyan-Methaemoglobin and Photomethaemoglobin. Journal of Physiol., Vol. 25.

**) HOPPE-SEYLER, Medizinisch-chemische Untersuchungen. Berlin 1866—71.

Rot. Die in Fig. 29 nach HARNACK reproduzierte Zeichnung zeigt die Streifen des Sulfhämoglobins, Methämoglobins, Acidhämoglobins und des sauren Hämatins.

In Gegenwart von Sauerstoff bewirkt $SH_2$, neben Sulf-Hb-Bildung, sofort eintretende Zersetzung des Blutfarbstoffes, die zu schmutzig-braungrünlicher Verfärbung und, bei langer Einwirkung, zu Verschwinden der OHb-Streifen führt. Höchst merkwürdig ist, daß Durchleiten von Kohlensäure das Hb (ohne daß es etwa ganz in Acidhämoglobin übergeführt wäre) vor der Einwirkung des $SH_2$ schützt: es tritt keine Verfärbung, aber auch keine Bildung von Sulf-Hb ein. „Es läßt sich nur annehmen, daß das Hb eine Verbindung mit der $CO_2$ bildet, die von dem $SH_2$ nicht angegriffen wird." Diese schützende Wirkung der Kohlensäure würde erklären, weshalb der $SH_2$, wie USCHINSKY[201]) fand, von der Vene aus sich weit weniger giftig erweist als bei Einspritzung in die Arterie; — sie würde auch als Schutzmaßregel des Darmvenenblutes gegenüber dem $SH_2$ des Darminhaltes in Betracht kommen.

Daß in dem Sulf-Hb tatsächlich $SH_2$ an das Hämoglobin gebunden ist, hat mit Exaktheit erst E. MEYER[202]) (unter HARNACK) nachgewiesen. Versetzt man Blut mit $SH_2$, so kann man durch anhaltende Luftdurchleitung den, in dem Serum (als $SH_2$ bezw. $SNa_2$) enthaltenen, $SH_2$ austreiben; setzt man zu derartig behandeltem Blut verdünnte Salzsäure zu, so wird nunmehr wieder $SH_2$ frei (aus Serum nicht, wohl aber aus, von dem Serum getrennten, roten Blutkörperchen, bezw. aus reinen, mit $SH_2$ behandelten, dann luftdurchleiteten OHb-Lösungen).

Während bei direktem Zusatz von $SH_2$ zu Blut der Sulf-Hb-Streifen sofort mit aller Deutlichkeit hervortritt, ist er bei Vergiftungen mit $SH_2$ mit Sicherheit nur bei kaltblütigen Tieren nachzuweisen. Für Warmblüter ist der $SH_2$ ein außerordentlich intensives Nervengift: daher sterben die Warmblüter (inkl. Mensch) im allgemeinen früher, als der Sulf-Hb-Streifen in ihrem Blute nachweisbar ist. Beim Menschen konnte — trotz sorgfältiger Untersuchung — in 2 Fällen schwerer bezw. tödlicher Vergiftung der Sulf-Hb-Streifen nicht nachgewiesen werden (HARNACK). LEWIN*) gibt an, daß man im lebenden Tier Sulf-Hb sehen könne bei Vergiftung mit SCHLIPPEschem Salz (Natriumsulfantimoniat). USCHINSKY erwähnt, daß man zuweilen gleich nach dem Tode Sulf-Hb sehen könne, und daß es sicher erscheine, wenn man das Blut einige Zeit stehen lasse. KUNKEL hat bei Tieren, die akut an $SH_2$ gestorben waren, den Streifen des Sulf-Hb in dem, sofort nach eingetretenem Tode entnommenen, Blute nicht sehen können**). BINET[203]) fand, daß bei Vergiftungen mit einer Luft, welche große Mengen $SH_2$ enthielt, und in welcher Tiere rasch zugrunde gingen, regelmäßig ein starker und deutlicher Sulf-Hb-Streifen im Leichenblut zu erkennen war, während er bei langsam ablaufender Vergiftung durch Einatmen einer $SH_2$-armen Luft fehlt. — Über die Bedingungen des Sulf-Hb-Nachweises bei $SH_2$-Vergiftung hat die Arbeit von E. MEYER Klarheit gebracht. MEYER zeigte, daß bei direkter Einwirkung von $SH_2$ auf Blut der Sulf-Hb-Streifen deutlich nachweisbar ist bei einem $SH_2$-Gehalt des Blutes von 0,00578 Proz. (Der chemische Nachweis: Bildung von Methylenblau bei Einwirkung von $SH_2$ auf ein Gemisch von $Fe_2Cl_6$ und p-Amidomethylanilin in salzsaurer Lösung — sog. CARO-FISCHERsche Reaktion — gelang noch bei einem Gehalt von 0,000072 Proz.) Von Einfluß auf die

*) LEWIN, Lehrbuch der Toxikologie, II. Aufl., Wien und Leipzig, 1897, S. 49.
**) KUNKEL, Handbuch der Toxikologie, S. 357, Anm.

Bildung von Sulf-Hb erwies sich: 1. die Alkaleszenz: Zufügung von $CO_3Na_2$ erschwerte die Sulf-Hb-Bildung; 2. die Temperatur: bei 40° gehaltene Blutproben zeigten den Sulf-Hb-Streifen stets nach einiger Zeit schwächer als kühl gehaltenes Blut; 3. die Tierart (hierüber fehlen genauere Angaben). MEYER führte ferner Vergiftungen mit $SH_2$ an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden aus. In 8 von 18 Experimenten konnte er im Leichenblute den Sulf-Hb-Streifen nachweisen, und zwar in allen Fällen, in denen die Tiere bis zum Tode in der $SH_2$-Atmosphäre verblieben waren. Der Sulf-Hb-Streifen war dagegen nicht zu konstatieren, wenn die Tiere, an die Luft gebracht, entweder spontan noch einige Atemzüge taten, oder wenn diese durch künstliche Atmung ersetzt worden waren. MEYER stellte sich nun die Frage, ob der Sulf-Hb-Streifen nicht nur im Leichenblute, sondern auch an noch lebenden Tieren nachweisbar sei. Er brachte Kaninchen in eine konzentrierte $SH_2$-Atmosphäre und untersuchte Carotisblut vor, während und nach Eintritt der Krämpfe: in allen (4) Experimenten erschien das Blut der Carotis dunkel, grünlich-braun, roch stark nach $SH_2$ und zeigte deutlich den Sulf-Hb-Streifen. Sulfhämoglobin ist also in denjenigen Fällen, in denen es im Leichenblut gefunden wird, bereits auf der Höhe der Vergiftung vorhanden. Die wichtige Frage, ob das Sulf-Hb rasch wieder aus dem Blute verschwinden kann (wofür das Fehlen des Sulf-Hb bei den Tieren, die in $SH_2$-freier Atmosphäre zugrunde gingen, zu sprechen scheint) ist MEYER zu entscheiden nicht gelungen, da die Tiere, die Sulf-Hb im Blute zeigten, zu rasch zugrunde gingen, als daß künstliche Atmung ausgeführt werden konnte. — Nach allen bisherigen Erfahrungen ist jedoch das Sulfhämoglobin eine sehr konstante Verbindung. Der Sulf-Hb-Streifen läßt sich weder durch Hindurchleiten von O noch von CO zum Verschwinden bringen (LEWIN*)).

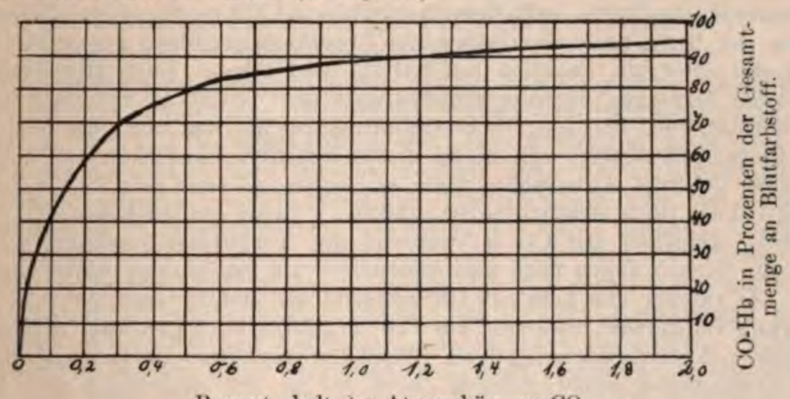
Auftreten von Sulf-Hb im Blute vermochte LEWIN[193]) bei Vergiftung von Kalt- wie Warmblütern durch SCHLIPPEsches Salz zu konstatieren. SCHLIPPEs Salz ist Natriumsulfantimoniat. Dasselbe zerfällt unter der Einwirkung von Kohlensäure in Antimonsulfid, $SH_2$ und $Na_2CO_3$. Frösche lassen auf subkutane Injektion von 0,025—0,05 g nach 10—15 Min. den Sulf-Hb-Streifen im Blute erkennen. Warmblüter (Kaninchen und Hunde) zeigen Dyspnoe und Krämpfe, später Lähmung (Hunde auch Erbrechen und wässerige Dejektionen als Antimonwirkung); die Ausatmungsluft riecht nach $SH_2$; das Blut zeigt noch während des Lebens den Sulf-Hb-Streifen. Den Grund dafür, daß es bei Vergiftung mit $SH_2$-Gas oder $SH_2$-Wasser im allgemeinen nicht, bei Vergiftung mit SCHLIPPEschem Salz dagegen leicht gelingt, Sulf-Hb im Blute nachzuweisen, findet LEWIN darin, daß bei letzterer Vergiftung der $SH_2$ in statu nascendi auf das Blut einwirke.

Kohlenoxydhämoglobin. Das Hämoglobin nimmt aus einer Kohlenoxyd-haltigen Atmosphäre CO auf und geht mit ihm, ähnlich wie mit dem O der Luft, eine Verbindung ein. Es fragt sich nun, in welchem Verhältnis das Hb des Blutes CO und O aufnimmt, wenn diese in bestimmten Mengenverhältnissen in der Atmosphäre enthalten sind. Hierüber geben die grundlegenden Untersuchungen von HÜFNER und KÜLZ[204, 205]) Auskunft. HÜFNER und KÜLZ schüttelten eine Lösung von krystallisiertem Hunde-Hämoglobin mit Gasgemischen, die neben 20 bis 21 Proz. O (dem Gehalt der atmosphärischen Luft) verschiedene Mengen von CO enthielten, und bestimmten dann, wieviel von dem Hb an CO bezw. an O gebunden war.

*) LEWIN, Lehrbuch der Toxikologie, II. Aufl., S. 47.

| Bei Gehalt an O, | an CO | wurde Hb gebunden an O, | an OC |
|---|---|---|---|
| von 20,61 Proz. | 1,65 Proz. | 0 Proz. | 100 Proz. |
| 20,91 „ | 0,25 „ | 40 „ | 60 „ |
| 20,93 „ | 0,11 „ | 49,4 „ | 50,6 „ |
| 20,95 „ | 0,041 „ | 61,1 „ | 38,9 „ |

Hieraus ergibt sich, daß das Hb zu CO eine weitaus größere Affinität besitzt als zu O. Wenn in einer Atmosphäre nebeneinander 21 % O und 0,1 % CO enthalten sind, so verteilt sich das Hb zu je 50 Proz. auf die beiden Gase: d. h. die Affinität des Hb zu CO ist 210 mal größer als die zu O. Die starke Affinität des Hb zu CO bedingt auch die hohe Giftigkeit des CO. In einer Atmosphäre, die über 1 Proz. CO enthält, müssen Tier und Mensch rasch zugrunde gehen, weil bald ihr gesamtes Hb an CO gebunden ist. Bei 0,25 Proz. CO-Gehalt werden noch 60 Proz. Hb an CO gebunden: dies dürfte nach den Versuchen von Dennig (s. oben) gerade die Grenze sein, bei der das Leben eben noch bestehen kann. Bei 0,04 Proz. CO werden noch 40 Proz. Hb an CO gebunden. — Neuerdings hat Hüfner[206]) neue, sehr sorgfältige Bestimmungen über die Verteilung von CO und O an Hb ausgeführt. Die Resultate dieser Bestimmungen gibt in sehr übersichtlicher Weise die nachstehende Kurve wieder (s. Fig. 30).




Prozentgehalt der Atmosphäre an CO.

Fig. 30. Verteilung von O und CO an Hämoglobin nach Hüfner.

Nach Grehant[207]) sterben Hunde in einer, 1 Proz. CO enthaltenden, Atmosphäre nach 22 Min.; — bei 0,54 Proz. CO nach 52 Min.; — bei 0,2 Proz. CO konnte ein Hund eine halbe Stunde aushalten. Fodor[208]) hält 0,15 Proz. CO für gefährlich, 0,05 Proz. für schädlich. Nach Schwartau[209]) sterben Meerschweinchen in einer, 2 Proz. CO enthaltenden, Atmosphäre in 20—50 Min.; — bei 0,9—1 Proz. CO in 1—2 St.; — bei 0,7—0,8 Proz. CO in 2 St. In 0,5 % CO sollen sie sich nach 2—3 St. wieder erholen. Nach Mosso[210]) dagegen erfolgt in 0,5 % CO rasch Vergiftung. — Die Tierversuche haben weiterhin gezeigt, daß das Leben erlischt, wenn 60—75 Proz. des Hb mit CO besetzt sind. Dies stimmt einerseits mit den experimentellen Ergebnissen Dennigs überein, daß Tiere sterben, wenn mehr als 66 Proz. ihres Hb in Met-Hb verwandelt sind, — andererseits mit der Tatsache, daß Blutentziehungen von 75 Proz. des Blutes für Tiere tödlich werden. Nach Grehant tritt der Tod von Kaninchen ein, wenn (48 bis) über 60 Proz. ihres Hb mit CO besetzt sind. Welzel[211]) fand, daß bei 74—75 Proz. CO-Hb der Tod erfolgt. Dreser[212]) zeigte, daß durchschnittlich bei 70 Proz. CO-Hb das Leben erlischt, daß

aber bei besonders langsamem Verlauf der Vergiftung zuletzt bis zu 80 Proz. des Hb mit CO besetzt sein können. — SMITH[213]) fand in 4 Fällen tödlicher CO-Vergiftung beim Menschen 57 Proz., 69,5 Proz., 76,6 Proz., 83 Proz. CO-Hb im Blute.

Das CO-Hb widersteht, im Gegensatz zum O-Hb, der Einwirkung reduzierender Stoffe (wird daher auch durch die Gewebe nicht reduziert; ebenso bleibt es auch bei Fäulnis des Blutes unverändert). Das CO-Hb ist gleichwohl eine weit weniger feste Verbindung als z. B. das Sulf-Hb oder das CN-Hb; es gibt seinen CO beim Evakuieren, sowie bei Durchleiten von N oder H, noch schneller bei Durchleiten von O*), ab. Dementsprechend schwindet auch, sowie ein CO-vergiftetes Tier oder ein vergifteter Mensch noch atmend in eine CO-freie Atmosphäre gebracht wird, oder künstliche Atmung an ihm ausgeführt wird, das CO rasch aus dem Blute. DRESER vergiftete Kaninchen durch CO bis zur vollständigen Betäubung: eine Blutprobe zeigte einen Gehalt von 50 Proz. CO-Hb neben 50 Proz. O-Hb. Aus der CO-Atmosphäre herausgenommen, konnte das Tier nach 20 Min. wieder stehen und zeigte in seinem Blut 74 Proz. O-Hb; nach weiteren 2 St. verhielt sich das Tier äußerlich normal; das Blut enthielt 91,5 Proz. O-Hb. WESCHE[214]) gibt an, daß er im Blute von Kaninchen, die nach schwerer CO-Vergiftung 15 Min. in reiner Luft geatmet hatten, keine verlässigen Anzeichen auf CO mehr erhielt. Bei einer Frau, die 2 St. nach einer schweren Leuchtgasvergiftung gestorben war, war die spektrale Reaktion auf CO-Hb undeutlich. Nach HOFMANN**) ist beim Menschen mehrere Stunden nach der Vergiftung CO nicht mehr zu konstatieren. MICHEL[215]) bestimmte genau die Zeit, nach der noch CO im Blute nachweisbar war, nachdem CO-vergiftete Kaninchen und Katzen in eine CO-freie Atmosphäre gebracht waren: es war nur 15—41 Min. lang CO im Blute deutlich nachzuweisen, — auch im Muskelextrakt nicht länger. Dagegen war CO in, während der Vergiftung gesetzten, Extravasaten nach 5 Tagen noch nachweisbar. — Da, wie oben erwähnt, der O das CO rascher aus dem CO-Hb austreibt als andere Gase, so wird Zuführung von reinem Sauerstoff bei CO-Vergiftung noch günstiger wirken als Zufuhr von atmosphärischer Luft. Wenn von vornherein (im Tierexperiment) die O-Spannung höher gemacht wird als in der atmosphärischen Luft, so bleibt ein viel höherer CO-Gehalt unschädlich. Während nach SCHWARTAU Meerschweinchen in einem Gemisch von atmosphärischer Luft mit 1 Proz. CO in 1—2 St., — mit 2 Proz. CO in 20—50 Min. zugrunde gehen, zeigen sie in einem Gemisch von reinem O mit 2 Proz. CO nicht einmal Betäubung, — mit 3 Proz. nur Schwanken und Kraftlosigkeit, — und erst bei 5—6 Proz. nach 3—6 Min. Umfallen. Nach MOSSO erfolgt bei 0,5 Proz. CO und normalem atmosphärischen Druck rasch Vergiftung, — bei Mischung von reinem O mit 6 Proz. CO bei 2 Atmosphären Druck keine Vergiftung. — Die günstige Wirkung der Einatmung von reinem Sauerstoff bei CO-Vergiftung ist auch am Menschen schon bestätigt (ROGOVIN[216]), FRIEND[217])).

### 3. Pharmaka, die auf die Blutbildung fördernd wirken.

Es gibt keine Arzneimittel, die bei dem gesunden erwachsenen Menschen oder bei dem erwachsenen normal ernährten Tier die Zahl

*) HOPPESEYLER-THIERFELDER, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, VII. Aufl. Berlin 1903, S. 354.

**) HOFMANN-KOLISKO, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, IX. Aufl., Wien 1902.

der Erythrocyten bezw. den Hämoglobingehalt des Blutes zu steigern vermöchten. Dagegen kann wohl durch gewisse Mittel die Funktion der blutbildenden Organe, i. e. des Knochenmarkes, gesteigert werden, wenn diese Funktion aus irgend einem Grunde darniederliegt. Seit lange werden bei den Zuständen der Anämie und Chlorose (des Blutkörperchen- und des Hämoglobinmangels) Eisenpräparate verabreicht. — Die Frage, ob Eisenpräparate, insbesondere auch anorganische, von dem Verdauungstrakt aus resorbiert werden, erscheint jetzt definitiv im bejahenden Sinne gelöst*). — Durch die Versuche von KUNKEL und anderen ist des ferneren erwiesen worden; daß das resorbierte Eisen im Organismus auch verwertet wird. KUNKEL und ANSELM[221]) fütterten von zwei Hunden von demselben Wurf und derselben Größe den einen ausschließlich mit Milch (die ein sehr eisenarmes Nahrungsmittel darstellt), während der andere außer der Milch noch täglich 0,0044 g Fe in Form von Eisenalbuminat erhielt. Alle 8 Tage wurden beide Hunde zur Ader gelassen; das Blut wurde aufgefangen und analysiert. Nach 7 Wochen wurde der Versuch abgebrochen, nachdem der Milchhund untrügliche Zeichen von Anämie darbot; die Tiere wurden getötet, ihre Organe wurden analysiert. Die Analyse ergab folgendes Resultat:

| | Blut | Leber | Milz |
|---|---|---|---|
| Eisenhund | 0,0404 Fe | 0,0317 Fe | 0,0043 Fe |
| Milchhund | 0,025 „ | 0,0043 „ | 0,0013 „ |

Außerdem hatte während der ganzen Versuchszeit der Eisenhund 355 ccm Blut mit 0,134 g Fe verloren, während der Milchhund 350 ccm Blut mit 0,112 g Fe eingebüßt hatte. Der Eisenhund hatte also am Ende des Versuches nicht nur beträchtlich mehr Fe, i. e. Hämoglobin, in seinem Blute als das Kontrolltier, sondern auch eine viel größere Eisenreserve in seiner Leber. — CLOETTA[222]) stellte ähnliche Versuche mit Ferratin und Ferrum lacticum an und fand, daß der Gehalt des Blutes an Blutfarbstoff bei den Kontrolltieren, die ausschießlich mit Milch gefüttert worden waren, nach 7 Wochen um 50 Proz. abgenommen hatte, während er sich bei den Eisentieren auf normaler Höhe hielt. ABDERHALDEN[223]) fütterte Tiere von demselben Wurf einerseits mit eisenarmer Nahrung (Milchreis), andererseits mit Milchreis, dem kleine Mengen Eisenchlorid zugesetzt waren. Am Ende der Versuchsreihe fand er bei allen Fe-Tieren größere Gewichtszunahme und höheren Hämoglobingehalt als bei den Kontrolltieren.

Bei der Chlorose des Menschen kommt es zu Hämoglobinverarmung des Blutes, wiewohl dem Organismus genügend eisenhaltige Nahrung dargeboten wird, und wiewohl die Nahrung (wenigstens in den Fällen, in denen Verdauungsstörungen nicht vorliegen) gut resorbiert wird. Auf medikamentöse Darreichung von Eisenpräparaten, und zwar von anorganischen so gut wie von organischen, bessert sich der Zustand: der Hämoglobingehalt des Blutes bezw. die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt zu. Dies kann nur durch eine Anregung der Funktion der blutbildenden Organe bedingt sein: sei es, daß in denselben (dem roten Knochenmark) die Zellproliferation des Erythroblastengewebes angeregt wird, sei es, daß die einzelnen sich bildenden Blutzellen eine Anreicherung ihres Hb-Gehaltes erfahren. Über die Einwirkung des Eisens auf die blutbildende Funktion des Knochenmarkes haben F. MÜLLER[224, 225]) und A. HOFMANN[226]) Versuche angestellt.

*) Vergl. JAQUET, Über die Resorbierbarkeit der anorganischen Eisenverbindungen im Organismus. Therap. Monatshefte 1901, Nr. 7.

Müller nahm junge Hunde von gleichem Wurf und fütterte sie ausschließlich mit Milch. Ferner machte er ihnen in Zwischenräumen von einigen Wochen so lange Aderlässe, bis das Blut der Tiere während mehrerer Wochen einen konstanten, sehr niedrigen Hb-Gehalt und eine sehr geringe Zahl von roten Blutkörperchen aufwies. Nunmehr bekam die eine Reihe Tiere weiter die gleiche Nahrung, während die andere außer der Milch gleichzeitig ein Eisenpräparat (Ferrum oxytartaricum, 4–10 mg pro die) erhielt. Das Ergebnis war, daß eine deutliche Zunahme des Gesamthämoglobins bei den Eisentieren hervortrat; interessant ist, daß nach vollständiger Ausspülung des Blutes aus den Körpergefäßen immer noch ca. 10 Proz. des Gesamthämoglobins in dem Knochenmark der Tiere zurückbleibt. — Bei der Untersuchung des Blutes, insbesondere desjenigen der Vena nutritia tibiae, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Tierreihen. Der Gehalt an kernhaltigen roten Blutkörperchen war auch bei den Eisentieren minimal. Dagegen konstatierte Müller deutliche Unterschiede in dem histologischen Bau des Knochenmarkes. Er fand in zwei Doppelversuchen, daß das Knochenmark der Eisentiere erheblich mehr kernhaltige rote Blutkörperchen aufwies als das der Kontrolltiere; bei der Zählung einer gleichen Anzahl von Gesichtsfeldern (etwa 500) ergab sich, daß die Zahl der Erythroblasten in dem Knochenmark der Fe-Tiere zu dem der Kontrolltiere sich wie 8 : 1 verhielt.

Hofmann stellte Versuche an Kaninchen an, denen er in mehrtägigen Intervallen beträchtliche Mengen Blut entzog. Die Nahrung war die gewöhnliche (Grünfutter). Ein Teil der Tiere erhielt Fe, der andere nicht. Es wurden nach bestimmten Zeiten Blutkörperchenzählungen, sowie Hb-Bestimmungen gemacht, ferner das Knochenmark der gleichzeitig getöteten Tiere in Abstrich- und in Schnittpräparaten, insbesondere auf den Gehalt an Erythroblasten, untersucht.

I. Versuch. Kaninchen A, von 2100 g, Blutkörperchenzahl 5 243 000, Hb-Gehalt nach Fleischl 70 Proz. Blutentziehungen (in fünftägigen Intervallen) von 25—30—40—40—30 ccm (im ganzen 165 ccm = 7,8 Proz. des Körpergewichtes = 102,5 Proz. der Gesamtblutmenge). Kein Fe. 10 Tage nach dem letzten Aderlaß Blutkörperchenzahl 3 120 000, Hb-Gehalt 38 Proz.

Kaninchen B, von 1900 g, Blutkörperchenzahl 4 978 000, Hb-Gehalt 66 Proz. Blutentziehungen von 23—27—36—36—27 ccm (im ganzen 149 ccm = 7 8 Proz. des Körpergewichtes, = 102 Proz. der Gesamtblutmenge). Das Tier erhält vom ersten Tage der Blutentziehung an zweimal täglich 5 g Ferr. oxyd. sacch. solub. (= 0,3 Fe). Zehn Tage nach der letzten Blutentziehung Blutkörperchenzahl 3 512 000; Hb-Gehalt 43 Proz.

Das Knochenmark beider Tiere zeigt eine starke Vermehrung des Blutbildungsgewebes; in den Röhrenknochen ist überall an Stelle des Fettmarkes rotes, „lymphoides“ Mark getreten. „Die kernhaltigen roten Blutkörperchen fanden sich auf allen Präparaten bei dem Eisentiere in unverkennbar größerer Menge vor“.

II. Versuch. Kaninchen A, von 1400 g, Blutkörperchenzahl 5 300 000, Hb-Gehalt 70 Proz. (n. Fleischl). Blutentziehungen (in dreitägigen Intervallen) von 19–38—42—31 ccm (im ganzen 130 ccm, = 121,5 Proz. der Gesamtblutmenge). Fünf Tage nach dem letzten Aderlaß Blutkörperchenzahl 3 420 000, nach weiteren fünf Tagen Blutkörperchenzahl 3 860 400, Hb-Gehalt 46 Proz.

Kaninchen B, von 1500 g, Blutkörperchenzahl 4 772 800, Hb-Gehalt 65 Proz. Blutentziehungen in dreitägigen Intervallen) von 22—42—45—30 ccm (im ganzen 139 ccm = 120,4 Proz. des Gesamtblutes). Das Tier erhält zweimal täglich 5 g Ferr. oxyd. sacchar. solub. Fünf Tage nach der letzten Blutentziehung Blutkörperchenzahl 3 600 000; nach weiteren fünf Tagen Blutkörperchenzahl 4 120 000, Hb-Gehalt 50 Proz.

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes ergab: „In den Deckglaspräparaten des Markes aus den verschiedensten Stellen ließ sich wieder ein unverkennbar größerer Reichtum an reifen roten Blutkörperchen (?) bei dem Fe-Tier feststellen.“

III. Versuch. Kaninchen A, von 2020 g, Blutkörperchenzahl 4 860 000, Hb-Menge des Blutes, spektroskopisch bestimmt, = 11,36 Proz. Entnahme von 47 ccm Blut, vier Tage später von nochmals 40 ccm (im ganzen 87 ccm = 55,9 Proz. der Gesamtblutmenge). Drei Tage später Blutkörperchenzahl 3 730 000; 2 Tage später Blutkörperchenzahl 4 140 000, Hb-Menge im Blut 10,08 Proz.

Kaninchen B, von 1780 g, Blutkörperchenzahl 4 720 000, Hb-Menge im Blute = 11,36 Proz. Blutentnahme von 42 ccm, nach weiteren vier Tagen noch von 35 ccm (im ganzen 77 ccm = 56,2 Proz. der Gesamtblutmenge). Das Tier erhält einmal täglich 0,25 g Ferrum reductum. Drei Tage nach der letzten Blutentnahme Blutkörperchenzahl 3 810 000; zwei Tage später 4 272 800, Hb-Menge im Blut 10,46 Proz.

„Deckglaspräparate des Knochenmarkes beider Tiere ergaben wieder einen sich in allen Teilen desselben zeigenden größeren Gehalt an reifen Blutzellen und kernhaltigen Erythrocyten bei den Fe-Tieren.“

Die Versuche Hofmanns sollen ergeben, daß bei künstlich anämisch gemachten Tieren die Eisenpräparate einen Reiz auf das Knochenmark ausüben, unter dessen Einfluß es zu einer vermehrten Bildung von roten Blutkörperchen kommt.

Nach Hofmann bewirkt medikamentös verabreichtes Eisen auch an normalen, nicht anämisch gemachten Tieren gesteigerte Blutbildung. Hofmann nahm 2 junge Kaninchen von dem gleichen Wurf, 3 Wochen alt, je 235 g wiegend, gab dem einen Tier 5 Tage lang je 0,25 g Ferrum reductum und tödete die Tiere am 5. Tage. Das Knochenmark des Fe-Tieres war hochrot, das des Kontrolltieres blaßrot. Während bei letzterem das Verhältnis der weißen Markzellen, der kernhaltigen roten Blutkörperchen und der kernlosen Blutscheiben ein ungefähr gleiches war, wogen bei dem Fe-Tiere die letzteren bedeutend vor. Schnittpräparate zeigten, daß der größere Reichtum an Erythrocyten sich auf alle Teile des Knochenmarkes erstreckte, daß sowohl die Blutbahnen als das eigentliche Parenchym reicher an ihnen war. — Der gleiche Versuch wurde an zwei anderen Tieren desselben Wurfes von 250 bezw. 260 g mit 0,15 g Ferrum reductum täglich ausgeführt und zeigte dasselbe Resultat: auch hier enthielt das Mark des Fe-Tieres viel reichlicher Erythrocyten.

Aus diesen (und ähnlichen) Versuchen schließt Hofmann, daß die Wirkung des Eisens nicht in einer vermehrten Produktion von jungen Blutzellen bestehe, sondern in einem Reize, der eine beschleunigte Heranreifung von roten Blutzellen und damit ihren reichlicheren Eintritt in die Blutbahn im Gefolge habe.

Die Ergebnisse der Experimente Müllers, sowie derjenigen von Hofmann selbst sprechen aber deutlich dafür, daß in erster Linie eine Steigerung in der Neubildung der Blutzellen (reichlicheres Vor-

kommen von Erythroblasten im Knochenmark bei den Fe-Tieren als bei den Kontrolltieren) unter dem Reize der verabreichten Eisenpräparate zustande kommt.

An Stelle bezw. neben dem Eisen wird von den Praktikern nicht selten das Arsenik zur Hebung von Anämien gegeben. Das Arsenik könnte einmal indirekt günstig wirken, indem es eine Erkrankung, die die Anämie sekundär bedingt, beseitigt (z. B. Malariakachexie). Es könnte aber auch direkt — wie das Eisen — auf die Blutbildungsstätten erregend einwirken. Diese Frage ist noch nicht vollständig gelöst. — Untersuchungen über die Einwirkung des Arseniks auf Blut und Knochenmark liegen von Bettmann[147]) und von Stockmann und Greig[227]) vor.

Bettmann untersuchte nicht die Wirkung kleinster, medizinaler, sondern größerer, toxischer Dosen. Er fand weitgehende Übereinstimmung in den Veränderungen des Knochenmarkes mit denjenigen, die die Leber unter der Einwirkung des Arseniks erfährt*): „Hier wie dort finden wir progressive Zellveränderungen, Mitosen, indirekte Fragmentierungen, hier wie dort auf der anderen Seite Zellnekrosen, welche an vereinzelten Zellen, an kleineren Zellkomplexen oder in größeren Herden auftreten." — Als Anfangswirkung relativ kleiner Dosen (0,006 Acid. arsenicos. p. die) erhob Bettmann folgenden wichtigen Befund: „Es setzt auffällig früh eine Häufung der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmarke (von Kaninchen) ein, die in keinem Verhältnis zu dem Grade der noch geringen allgemeinen Schädigung des Knochenmarkes steht. Dieselbe ist doch wohl in dem Sinne zu deuten, daß der Arsenik direkt die Vermehrung dieser Elemente angeregt habe."

Nach Stockmann und Greig ist die, längere Zeit fortgesetzte, interne und subkutane Einfuhr kleiner Dosen arseniger Säure bei gesunden, jungen und älteren Kaninchen ohne Einfluß auf die Zahl der roten Blutkörperchen und auf die Menge des Hämoglobins; wohl aber beeinflußt sie das Knochenmark, indem Zahl und Größe der Kapillaren, die von roten Blutkörperchen ausgedehnt erscheinen, zunehmen. Hieraus sei eine Stimulation der Funktion des Knochenmarkes zu erschließen.

## 4. Pharmaka, die auf die Lebenseigenschaften und die Zahl der weißen Blutkörperchen verändernd einwirken.

Die weißen Blutkörperchen werden durch alle allgemeinen Nervengifte sowie durch alle Protoplasmagifte gelähmt, falls dieselben nur in genügend hoher Konzentration mit ihnen in Berührung kommen. Dies geschieht z. B. bei direktem Zusatz wässeriger Lösungen der genannten Substanzen zu den weißen Blutkörperchen. Bei der resorptiven Vergiftung mit Protoplasma- oder Nervengiften ist die Konzentration derselben im Blute eine zu geringe, als daß sich deutliche Änderungen in dem Verhalten der weißen Blutkörperchen nachweisen ließen. Nur beim Kaltblüter könnte man vielleicht durch Überschwemmung des Körpers mit derartigen Substanzen eine Lähmung der weißen Blutkörperchen erreichen. — Als Leukocyten-lähmendes Gift wird insbesondere das Chinin genannt. Es ist dies aber keine spezifische, auf die Leukocyten mehr

*) Vergl. Ziegler und Obolonsky, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen des Arsens und des Phosphors auf die Leber und die Nieren. Zieglers Beiträge, Bd. II.

als auf andere lebende Zellen gerichtete Wirkung, sondern eine allgemeine Protoplasmagiftwirkung (s. Kap. III S. 229).

UHLMANN[234]) hat die morphologischen Veränderungen der Leukocyten unter der Einwirkung von Giftlösungen untersucht. In seiner Arbeit sind auch die älteren Versuche über Einwirkung von Pharmacis auf die Leukocyten zusammengestellt.

Mit Chinin in Lösungen von 1:200—2000 behandelte Leukocyten werden rund, nehmen ein dunkles, anscheinend granuliertes Aussehen an, und die amöboiden Bewegungen hören auf. Bei den stärkeren Konzentrationen geschieht das schon nach 10—15 Minuten, stets aber längstens nach $1^1/_2$ Stunden. In Lösungen von 1:2500–3000 erfahren die Zellen eine Beschränkung der Spontanbewegungen ohne Veränderung des Aussehens, und in solchen von 1:3500 werden sie überhaupt nicht affiziert. Vollständige Abtötung erfolgt erst in Lösungen von 1:200–500 (BINZ u. a.).

Atropin ist nach MAUREL für die Leukocyten des Menschen viel giftiger als für die des Kaninchens: durch 0,03 % Lösung werden die ersteren in ihrer Bewegung gehindert, während die Leukocyten von Kaninchen in 1 % Lösung leben können. Von Pilokarpin genügt 0,1 Proz. zu augenblicklicher und 0,05 Proz. zu langsamer Tötung menschlicher Leukocyten; Atropin stellt die Funktion angeblich wieder her.

Die deletäre Aktion des Strychnins ist nach MAUREL der allgemeinen deletären Aktion für den Menschen gleichwertig, so daß gleichzeitig mit dem Tode des Individuums auch der Tod der weißen Blutkörperchen eintritt (?), während bei Vergiftungen durch Cyankalium und Kurare die Leukocyten überleben.

BINZ ließ die Dämpfe des Eukalyptols auf das bloßgelegte Froschmesenterium wirken und konstatierte, daß hierdurch die farblosen Zellen in eine runde, „tetanische“ Form übergeführt und an der Emigration verhindert wurden.

Kurare zerstört nach DROSDORF die weißen Blutkörperchen sowohl außerhalb des Organismus als in lebenden Fröschen. TARCHANOFF bestätigt die Destruktion der weißen Blutkörperchen durch Kurare außerhalb des Organismus. Dieselbe trat jedoch nicht durch alle Kuraresorten ein, auch nicht bei allen weißen Blutkörperchen zu gleicher Zeit. Beim lebenden Frosch dagegen fand während der Kurarelähmung nie eine Abtötung, wohl aber eine enorme Verminderung der Leukocytenzahl statt, welche jedoch ihren Grund nur darin hat, daß die Lymphsäcke der Tiere sich in diesem Zustand mit Lymphe und farblosen Zellen vollpfropfen und erst durch die Wiederaufnahme der Bewegungen entleert werden.

Karbolsäure sistiert in konzentrierteren Lösungen die Bewegungen der Leukocyten unmittelbar und tötet die Zellen unter rascher Veränderung des Protoplasmas, während sehr verdünnte Lösungen (bis 1:3200) Verlangsamung oder temporäres Aufhören der Bewegung bedingen, welche mit nur geringen Veränderungen des Protoplasmas verlaufen.

Die Salicylsäure hat nach PRUDDEN eine energischere Wirkung auf die weißen Blutkörperchen als die Karbolsäure, indem die erstere schon in stark verdünnten Lösungen (1:4000) die Emigration der Leukocyten im Mesenterium des Frosches völlig verhindert, ohne daß Auswaschen die Funktion wiederherstellt, und indem sie in konzentrierten Lösungen (1:500—1000) Stase in den Blutgefäßen und Tod der weißen

Blutkörperchen unter Dunkel- und Körnigwerden des Protolpasmas und deutlichem Hervortreten des Kernes bedingt.

Nach BINZ lähmen Jodoformdämpfe die Leukocyten außerhalb des Körpers und töten sie unter dem Einfluß des Tageslichtes. — Nach MAUREL soll das Jodoform zuerst erregende Wirkung auf die Leukocyten ausüben.

Auf Ozonzufuhr stellen nach ABRAHAMS die weißen Blutkörperchen ihre Bewegungen ein, werden trübe, und es zeigt sich ein Niederschlag im Protoplasma und im Kern.

UHLMANN brachte sterilisierte, mit verschiedenen Lösungen getränkte Glimmerplättchen in die vordere Augenkammer von Kaninchen, ließ sie daselbst längere Zeit (5—15 Stunden) und untersuchte dann die eingewanderten Leukocyten (mittels Fixierung und Färbung) mikroskopisch. In, mit 0,6 % Kochsalzlösung beschickten, Plättchen sieht man weiße Blutkörperchen in geschlossenen Zügen eingewandert. Die Zellen sind zum kleinen Teil mononukleär, zum größten Teil polynukleär. Die Zellen sind wohlerhalten; bei manchen ist — als Zeichen der Wanderung — Protoplasma wie Kern lang ausgezogen.

In den, mit Glyzerin beschickten, Plättchen sieht man neben normalen, großen, mononukleären und polynukleären Formen, die dicht nebeneinander liegen und eingewanderte Züge darstellen, Zellen im Zustand hochgradiger Zertrümmerung: Protoplasmascheiben mit kleinen Kernen oder Kernteilstücken, sowie isolierte Protoplasma- und Kernteile. Ferner beobachtet man Leukocyten, in denen die Konturen wie die Färbung von Protoplasma und Kern nicht scharf, sondern verwaschen erscheinen. Bei der Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin sind Leib und Kerne der Zellen verwaschen graublau bezw. grauviolett gefärbt. Bei manchen Zellen sind die Kerne noch deutlich zu erkennen: bei anderen erscheinen sie nur ganz verschwommen.

Die, mit 0,1 % Sublimat beschickten, Plättchen, die 5 Stunden in der vorderen Augenkammer des Kaninchens verweilt haben, zeigen nach Osmiumbehandlung eine Anzahl feiner, schwarzer Körnchen im Protoplasma, d. h. also Verfettung. Ferner liegen die Kerne zahlreicher polynukleärer Zellen zu Rosetten oder Schleifen gruppiert, nach dem Zentrum zu verjüngt, nach der Peripherie blasig aufgetrieben. — In Plättchen, die 15 Stunden in der Augenkammer gelegen haben, ist bei einem Teil der Zellen das Protoplasma an einem Ende der Zelle zu einer blassen Kugel oder Blase aufgequollen, während an dem anderen Ende die dunkel, aber nicht distinkt gefärbten Kerne liegen. Andere Zellen zeigen mehr oder weniger starke Auflösung des Protoplasmas und Zerfall der Kerne in eine ganze Anzahl sich gut färbender, kleiner Trümmer.

Die, mit 1 % Karbolsäure beschickten, Plättchen zeigen ähnliche Bilder wie die Sublimatplättchen. Nach 5stündigem Liegen findet man allenthalben in den Zellen Fettkörnchen; ferner sind viele Zellen stark gequollen; sie zeigen zum Teil keine deutliche Begrenzung mehr; Leib und Kern sind in die Länge und Breite auseinandergeflossen. Ferner findet sich Kranz- und Schleifenbildung der Kerne wie bei Sublimat. — Nach 15 Stunden langem Liegen in der Augenkammer ist die Zerstörung noch weiter fortgeschritten. Die Zellen erscheinen auseinandergeflossen und ausgewaschen; Kerne wie Protoplasma sind gequollen, letzteres indem es Blasen nach verschiedenen Richtungen getrieben hat.

Plättchen mit 1 % Argentum nitricum; 5stündiges Verweilen in der vorderen Augenkammer: Man sieht zahllose Zellen in geschlosse-

nen Zügen eingewandert. Das Protoplasma ist oft blasig aufgequollen; zum Teil haben sich Protoplasmablasen abgeschnürt. Zahlreiche Leukocyten zeigen Verfettung. — Nach 15stündigem Liegen findet man besonders fettkörnchenhaltige Zellen, sowie solche mit Schleifenbildung der Kerne, wie bei Sublimat und Karbolsäure. Zwischen den veränderten Zellen liegen allerlei Protoplasmatrümmer, isolierte Fettkörnchen und Kerntrümmer. — 5% Höllensteinlösung: Die Veränderungen sind dieselben wie bei der 1% Lösung; nur ist die Wirkung der 5% $AgNO_3$-Lösung eine noch energischere; man sieht noch weitere Zerfallsformen der veränderten Zellen.

Terpentinöl; 5- bezw. 15stündiges Verweilen in der vorderen Augenkammer: Im Gegensatz zu $AgNO_3$ sind Leukocytenschwärme nicht in das Innere, sondern nur an dem Rand der Plättchen eingedrungen (vergl. die Versuche von Leber, Kap. IV, S. 281 ff.). Die Zellen sind nicht verfettet. An den vorn liegenden Zellen ist das Protoplasma kuglig vorgetrieben und zum Teil in Kugeln oder Scheiben abgerissen; die Kerne erscheinen zum Teil gequollen.

Eine höchst eigentümliche Wirkung auf die weißen Blutkörperchen üben gewisse chemische Substanzen aus: sie lähmen und töten sie nicht, aber sie schlagen sie gewissermaßen in die Flucht — sie bewirken, daß sie von ihnen fortwandern. Andere Substanzen ziehen umgekehrt die Leukocyten an — sie bewirken, daß sie zu ihnen hinwandern. Wir bezeichnen diese Körper als positiv und negativ chemotaktische Substanzen. Die Chemotaxis der Leukocyten ist in dem Kapitel über Entzündung ausführlich besprochen.

Zahlreiche Stoffe üben eine Wirkung nach der Richtung aus, daß sich unter ihrem Einfluß die Zahl der weißen Blutkörperchen im strömenden Blute ändert. Im „Allgemeinen Teil" haben wir auseinandergesetzt, daß die Zunahme der Leukocytenzahl im strömenden Blut aus drei ganz verschiedenen Ursachen erfolgen kann.

1. Die Verteilung von Plasma und geformten Bestandteilen im Blute ändert sich (Eindickung oder Verdünnung des Blutes — Änderungen der Vasomotion durch Nerveneinflüsse, thermische Reize etc. s. S. 342).
2. Die Ausschwemmung aus den Bildungsorganen (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen) ändert sich.
3. Es findet vermehrte oder verminderte Bildung neuer Elemente an den eben genannten Bildungsorten statt.

Welches dieser Momente die Zu- oder Abnahme der Leukocytenzahl im Blute bedingt, ist durchaus nicht immer ohne weiteres klar: Zur Klarstellung ist die Untersuchung der Bildungsorgane neben der des strömenden Blutes erforderlich.

Veränderung der Zahl der weißen Blutkörperchen bewirken

1. die Nahrungsaufnahme,
2. die Zufuhr von Extrakten gewisser Organe,
3. die Stoffwechselprodukte gewisser Bakterienarten (über 2. u. 3. s. das letzte Kapitel dieses Werkes),
4. die Zufuhr von Salzen,
5. eine Anzahl Pharmaka.

Hier interessiert uns hauptsächlich die Wirkung der Salze und der spezifisch wirkenden Pharmaka.

Über die Beeinflussung der Zahl der weißen Blutkörperchen durch Pharmaka, Salze und Nahrungsstoffe hat POHL[235, 236]) wichtige, grundlegende Versuche angestellt.

Nach HOFMEISTER findet bei dem gut gefütterten Fleischfresser eine mächtige Zellneubildung in den Lymphräumen der Darmschleimhaut statt; die weißen Blutkörperchen der Darmwand sind von Bedeutung für die Assimilation der Nährstoffe; die Zahl der assimilierenden Elemente ist von der Ernährung abhängig.

Nach POHL entspricht der vermehrten Bildung auch ein vermehrter Übertritt ins Blut: es besteht eine Verdauungsleukocytose. Dieselbe ist deutlich nachweisbar nur bei solchen Tieren, bei denen die Nahrungsaufnahme in einzelnen Akten (einmal oder zweimal täglich), zwischen denen längere Zeiträume liegen, erfolgt (wie beim Hunde), nicht bei solchen, bei denen der Magen beständig gefüllt ist (beim Kaninchen). — POHL fand bei Hunden auf Fleischfütterung eine Zunahme der Leukocytenzahl von durchschnittlich 78 Proz.

Beispiele. Versuch I. Nüchtern 8680 w. Blk.
Fütterung mit 100 g Fleisch.
Nach 1 St. 16 685 w. Blk.
„ 2 „ 17 296 „ „
„ 7 „ 7 256 „ „

Versuch X. Nüchtern 7705 w. Blk.
Fütterung mit 120 g Fleisch und 50 ccm Wasser.
Nach 1 Std. 12 425 w. Blk.
„ 2 „ 11 435 „ „
„ 6 „ 17 388 „ „
„ $7^3/_4$ „ 16 131 „ „

Die Zunahme beginnt nicht früher als 1 Stunde nach der Nahrungsaufnahme; der Höhepunkt der Steigerung ist gewöhnlich mit der 3. Stunde erreicht; der Abfall zur Norm erfolgt nicht regelmäßig: in manchen Fällen rasch, in anderen ganz allmählich.

POHL prüfte sodann den Einfluß einzelner Nähr- bezw. Extraktivstoffe.

Eingabe von

120 ccm Wasser änderte die Zahl der weißen Blutkörperchen (beim Hunde) nicht.

2 g Fleischextrakt in 50 ccm Wasser änderte ebenfalls nicht.

2 g Fleischextrakt + 3 g Kochsalz in 70 ccm Wasser änderte nicht.

25 g verkleisterte Stärke auf 150 ccm Wasser + $^1/_4$ g Kochsalz und 1 g Fleischextrakt änderte nicht.

100 g Brot änderte nicht.

50 g frische Butter änderte nicht.

20 g WITTEsches Pepton + $^1/_4$ g Kochsalz in 50 ccm Wasser steigerte die Zahl der weißen Blutkörperchen von 13 707 auf 22 038.

125 ccm Leimpeptonlösung (10 g Leimpepton enthaltend) steigerte von 11 319 auf 26 866.

Die Vermehrung betrifft hauptsächlich die mehrkernigen Leukocyten, die einkernigen Lymphocyten nehmen relativ ab:

Vor der Fütterung 16,5% einkernige w. Blk. Nach der Fleischfütterung 13,5%
" " " 16,1% " " " 14,7%
" " " 12,3% " " " 7,6%

Pohl verglich schließlich die Zahl der weißen Blutkörperchen in den zu- und abführenden Darmgefäßen: das Darmvenenblut der verdauenden Tiere erwies sich als sehr viel reicher an weißen Blutkörperchen als das zuströmende Arterienblut:

I. Darmversuch am nüchternen Tier (48 St. nach der letzten Nahrungsaufnahme).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Darmschlinge | Arterienblut | 9641 | Venenblut | 9819 |
| 2. " | " | 9996 | " | 10739 |
| 3. " | " | 9088 | " | 9315 |

II. Darmversuch am verdauenden Tier (ca. 2 St. nach 120 g Fleisch + 20 ccm Wasser).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Darmschlinge | Arterienblut | 7649 | Venenblut | 17077 |
| 2. " | " | 7061 | " | 15053 |

III. Darmversuch am verdauenden Tier (2 St. nach 150 g Fleisch + 20 ccm Wasser).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Darmschlinge | Arterienblut | 7649 | Venenblut | 15398 |
| 2. " | " | 7682 | " | 12792 |
| 3. " | " | 7528 | " | 11162 |

Weiterhin prüfte Pohl die Einwirkung von organischen Verbindungen, flüchtigen Stoffen der Fett- und aromatischen Reihe, von Bitterstoffen und Alkaloiden — bei stomachaler Einführung in passender Verdünnung — auf die Zahl der weißen Blutkörperchen von nüchternen Hunden (Kaninchen sind zu den Versuchen ungeeignet).

Salzsäure: 25 ccm 0,3% HCl erwies sich als unwirksam.

Natriumbikarbonat: 0,4 g $NaHCO_3$ in 25 ccm $H_2O$ war unwirksam.

Glaubersalz: 5,6 g $Na_2SO_4$ in 25 ccm $H_2O$ war unwirksam.

Bittersalz: 4,25 g $MgSO_4$ in 25 ccm $H_2O$ war unwirksam.

Arsenigsaures Natrium: 0,005 g war unwirksam.

Essigsaures Blei: 0,3 g war unwirksam.

Kupfersulfat: 0,39 g war unwirksam (Tier erbrach).

Kalomel: 0,3 g war unwirksam.

Basisch salpetersaures Wismut: 0,3 g in 1 Falle unwirksam; bei einem 2. Tiere Steigerung der weißen Blutkörperchen um 77%, bei einem 3. Tier um 119%.

Eisenoxyd: 0,25 g Ferrum oxydatum dialysatum in 25 ccm $H_2O$: in 7 Fällen Steigerung der Zahl der weißen Blutkörperchen um 114% — 59% — 11% — 60% — 40% — 60% — 0%.

Eisenchlorid: 0,3 g in 10 ccm $H_2O$ Steigerung um 100%.

Äthylalkohol: 12,5 ccm 40% $C_2H_5OH$ unwirksam
25 " 48% $C_2H_5OH$ unwirksam.

Isobutylalkohol: 5 ccm in 50 ccm $H_2O$: unwirksam.

Amylalkohol: 4 ccm in 50 ccm $H_2O$: unwirksam.

Äthyläther: 5 ccm Äther + 1 ccm Alkohol + 4 ccm $H_2O$: unwirksam.

Essigsäureäthyläther: 3 g Äther aceticus in 10 ccm $H_2O$: Steigerung um 65%.

Essigsäureamylester: 4 ccm Amylacetat + 6 ccm $H_2O$: Steigerung um 83%.

Önanthäther: 4 ccm Önanthäther + 6 ccm $H_2O$: Steigerung um 69%.

Senföl: 10 Tpf. Ol. sinapeos äthereum emulgiert in 20 ccm Gummilösung: Steigerung 70%.

Fenchelöl: 2 ccm Ol. föniculi auf 20 ccm $H_2O$ (Salivation. Erbrechen): Steigerung um 117%.
½ „ Ol. föniculi: Steigerung um 54%.
5 Tpf. Ol. föniculi: Steigerung um 49%.

Nelkenöl: 0,5 g Ol. caryophyllorum: Steigerung um 64%, bezw. 62%.

Pfefferminzöl: 0,5 ccm Ol. menthae piperitae: Steigerung um 57%, bezw. 34%, bezw. 48%.

Myrrhentinktur: 3 ccm Tinct. Myrrhae: Steigerung um 60%.

Anisöl: 1 ccm Ol. anisatum: Steigerung um 78%.

Terpentinöl: 2 ccm Ol. terebinthinae rectificatum in 20 ccm Gummilösung: Steigerung um 66%.
3 ccm Ol. terebinthinae in 15 ccm Gummilösung: Steigerung um 44%.

Vanillin: 0,03 g: Steigerung um 39%.
0,01 g: Steigerung um 37%.

Moschus: 0,1 g in $H_2O$ suspendiert: Steigerung um 44%.

Absynthin: 0,2 g + 3 ccm Alkohol + 3 ccm Wasser: Steigerung um 50%.

Quassiin: 0,1 g in Alkohol gelöst: Steigerung um 69%.
0,1 g + 2 ccm Alkohol + 20 ccm Wasser: Steigerung um 64%.
0,1 g + 4 ccm Alkohol + 20 ccm Wasser: Steigerung um 72%.

Extractum gentianae: 0,75 g in 15 g Wasser: Steigerung um 75%.

Extractum centaurii minoris: 1 g + 20 ccm Wasser: Steigernng um 113%.

Coffeinum hydrochloricum: 0,1 g: unwirksam.

Chininum sulfuricum: 0,05 g: unwirksam.

Chininum hydrochloricum: 0,04 g: unwirksam.

Piperin: 0,05 g in alkoholischer Lösung: Steigerung um 40%.

Strychninum nitricum: 0,0005 g in 10 ccm Wasser: Steigerung um 66%, bezw. 101%.

Pohl leitet aus seinen Versuchen folgende Sätze ab: „Die intensiven Riechstoffe der Früchte und Gewürze (zumeist Ester und Terpene) sowie die Bitterstoffe und gewisse Alkaloide bewirken oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl der weißen Blutkörperchen im zirkulierenden Blut. Die Alkohole und Alkalisalze sind in dieser Richtung gar nicht, von den Metallverbindungen das salpetersaure Wismut und das Eisenoxyd nicht regelmäßig wirksam.“

Die, die Leukocytenzahl vermehrende, Wirkung von Bitterstoffen war schon früher von anderen Autoren beobachtet worden. So teilte Hirt[237]) bereits 1856 mit, daß gewisse tonisierende Mittel, wie Tinctura Myrrhae, Tinct. Chinae, Tinct. amara, am Menschen eine Vermehrung der Leukocyten hervorrufen. — H. Meyer und Siegen (unter Binz[238]))

prüften die Wirkung von Terpentinöl, Kampfer, Kampfercymol, Baldrianöl, Zimtöl und Fenchelöl (bei innerer Aufnahme) an sich selbst: sie fanden Vermehrung der Leukocyten um ca. 100 Proz. Äther, zu 20 Tpf. genommen, vermehrte nach H. Meyer die Zahl der weißen Blutkörperchen auf das Doppelte; Essigäther, zu 25 Tpf., auf das Dreifache; Alkohol, zu 30 Tpf., war ohne Wirkung. (Die Angaben H. Meyers beruhen auf einer mehr schätzenden, als genau zählenden Methode.)

Die bisher genannten Untersucher haben die zu prüfenden Substanzen in den Magen des Versuchstieres (Hund — nicht Kaninchen) bezw. des Menschen eingeführt. Ihre Wirkung wird von Pohl mit der Leukocyten-vermehrenden Wirkung der Fleischnahrung bezw. von Eiweiß- oder Peptonaufnahme in Parallele gesetzt, soll sich also vornehmlich auf die Lymphherde des Darmkanales erstrecken, aus denen eine vermehrte Einfuhr in das Blut hinein erfolge.

Andere Untersucher haben die Wirkung gewisser Stoffe bei subkutaner bezw. intravenöser Injektion geprüft. Löwit fand, daß Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Nukleinsäure, Nuklein, Blutegelextrakt, Pyocyanin, Tuberkulin, Kurare, Harnstoff, Harnsäure und harnsaures Natrium erst eine Verminderung, später eine Vermehrung der Leukocyten bewirken [239]).

Nach Goldscheider und Jakob [19]) bewirkt subkutane Injektion von Extrakten von Thymus, Milz und Knochenmark erst Hypo-, dann Hyperleukocytose; Extrakte von Thyreoidea, Leber, Nieren, Pankreas sind ohne Wirkung; Hemialbumose, Nukleinsäure machen von vornherein Hyperleukocytose. — Die Hyperleukocytose nach Injektion von Organextrakten beruht nach Goldscheider und Jakob darauf, daß die (meist polynukleären) Leukocyten in den Kapillaren und kleinsten Gefäßen gewisser Organe (hauptsächlich der Lunge) aufgestapelt werden; Zerstörung von Leukocyten finde kaum statt. Die Hyperleukocytose sei bedingt durch vermehrten Transport von weißen Blutkörperchen aus den Organen in das strömende Blut.

Winternitz [240, 241]) prüfte die Wirkung der subkutanen Injektion einer großen Anzahl lokal reizender, anorganischer Körper auf die Anzahl der weißen Blutkörperchen und fand die Leukocytenzahl der Intensität der lokalen Reizwirkung parallel gehend. Subkutane Injektion von Neutralsalzlösungen erzeugte lokal nur mäßige entzündliche, ödematöse Schwellung, die meist nur 24 Stunden anhielt. Die Zunahme der Leukocyten war entsprechend gering; sie betrug nur 40—75 Proz. Ebenso bewirkte Injektion von Alkali oder Säure oder Silbernitrat nur geringe Vermehrung der Leukocyten — entsprechend der relativ geringfügigen Entzündung, die sich um den, durch die injizierte Substanz entstandenen, nekrotischen Herd ausbildete. Wurden jedoch Hautreizmittel, wie Senföl, Kardol, Thiosinamin, Terpentinöl, Krotonöl, Sapotoxin, Digitoxin verwendet, so trat neben lokaler Nekrose und aseptischer Eiterung eine beträchtliche Leukocytenvermehrung im Blute ein.

Eiereiweiß, Natriumalbuminat und Pepton bewirkten bei subkutaner Injektion nur geringfügigen örtlichen Reiz, und entsprechend nur eine unbedeutende Vermehrung der Leukocyten (46—49 Proz.).

Horbaczewski[241, 242]) fand, daß die Vermehrung der Ausscheidung von Harnsäure und Xanthinbasen, die auf Zufuhr von Nuklein eintritt, mit einer Vermehrung der Leukocytenzahl einhergeht. — Zufuhr nukleinreicher Gewebe (Thymus und ähnl.) steigert die Zahl der Leukocyten wie die Harnsäureausscheidung (Richter[243])). — Horbaczewski fand ferner, daß Chinin und Atropin Herabsetzung der Leukocytenzahl und Verminderung der Harnausscheidung, Pilokarpin, Antipyrin, Antifebrin Steigerung beider hervorrufen. — Richter und Spiro[244]) beobachteten Vermehrung der Leukocyten bei Injektion von Zimtsäure in die Venen; Richter und Löwy[245]) bei subkutaner Injektion von Sperminum Pöhl. Nach Spiro[246]) erzeugt Atropin beträchtliche Hypoleukocytose, Pilokarpin rasch vorübergehende Hypoleukocytose und darauffolgende Hyperleukocytose.

Nach Wilkinson[247]) bewirken Jodkalium, Pilokarpin, Atropin, Phenol, Terpentin, Kampfer, Antipyrin, Chininum muriaticum, Salicin, Natrium salicylicum sämtlich Verminderung der Leukocytenzahl, auf die dann Vermehrung folgt. Bei Chinin, Salicin, salicylsaurem Natrium ist die letztere sehr gering; bei großen Dosen Chinin bleibt sie ganz aus.

Bohland[248]) untersuchte den Einfluß der Hydrotica und Antihydrotica auf den Leukocytengehalt des Blutes. Antihydrotica vermindern die Zahl der Leukocyten im kreisenden Blute: so Atropin (um 30 Proz., Maximum der Verminderung in der 3. Stunde), Sekale (um 66 Proz.), Kampfersäure, Gerbsäure; — Hydrotica steigern: so kohlensaures Ammoniak (um 267 Proz.), Phenacetin (um 250 Proz.), Morphin (um 85,5 Proz.), Pulvis Doweri (um 56,3 Proz.), Pilokarpin, Natrium salicylicum, Antifebrin, Antipyrin, — nicht ausgesprochen: essigsaures Ammoniak, Chlorammonium, Flieder- und Lindenblütentee. Bohland stellte seine Untersuchungen am Menschen und Kaninchen an. Die beobachtete Vermehrung bezw. Verminderung der Leukocytenzahl im Blut beruht nicht auf vermehrter oder verminderter Bildung von Leukocyten bezw. Einschwemmung aus den Bildungszentren, sondern auf veränderter Verteilung im Gefäßgebiet: bei Hypoleukocytose der peripheren Gefäße findet gleichzeitig Hyperleukocytose der zentralen Gefäße statt und umgekehrt.

Bohland[249]) untersuchte ferner das Verhältnis von Leukocytose und Harnsäureausscheidung. Atropin, Sekale, Tannin vermindern sowohl die Ū-Ausscheidung als die Leukocytenzahl; Chinin vermindert die Ū-Ausscheidung, nicht die Leukocytenzahl; Kampfersäure steigert die Ū-Ausscheidung, vermindert die Leukocytenzahl; Phenacetin vermindert die Ū-Ausscheidung ein wenig, steigert die Leukocytenzahl; Antipyrin vermindert die Ū-Ausscheidung nicht, steigert die Leukocytenzahl.

Rubinstein[250]) untersuchte das Verhalten der Blutbildungsorgane (Knochenmark, Lymphdrüsen, Milz) vom Kaninchen bei experimentell hervorgerufener Leukocytose. Er resezierte normalen Tieren ein Stück Rippe und untersuchte das Knochenmark. Dann injizierte er ein „Leukocytotium“: Staphylokokken-Bouillonkultur, Terpentinöl in Öl gelöst, Milzextrakt, Deuteroalbumose. Sodann erfolgte wiederum Resektion eines Rippenstückes und Markuntersuchung.

Resultat: Die Leukocytose ist die Steigerung der Funktion des Knochenmarkes; das Knochenmark ist die Lager- wie die Bildungsstätte

der Leukocyten; Milz und Lymphdrüsen sind an der Vermehrung der Leukocyten nicht beteiligt.

Zufuhr von Salzen bewirkt eine, allerdings nicht beträchtliche, Vermehrung der Leukocyten. Ich habe die Wirkung von Jodnatrium und Chlornatrium bei subkutaner Injektion am Kaninchen verglichen und fand folgende Zahlen[234]):

Kaninchen von 3800 g, Zahl der weißen Blutkörperchen im Durchschnitt von vier Tagen 10800 in 1 cbmm. Vorm. 9 Uhr und nachm. 6 Uhr Injektion von je 5 ccm 5 % NaCl-Lösung. Darauf die Leukocytenzahl am nächsten Tage 12800.

Kaninchen von 3050 g, Leukocytenzahl im Durchschnitt von vier Tagen 9300 in 1 ccm. Vorm. 9 Uhr und nachm. 6 Uhr Injektion von je 5 ccm 5 % NaI-Lösung. Darauf die Leukocytenzahl am nächsten Tage 11800.

Sehr eigentümlich ist die Vermehrung der weißen Blutkörperchen, die im Gefolge von Zerstörung der roten Blutkörperchen durch Blutkörperchengifte auftritt. Sie ist oft eine sehr bedeutende: es handelt sich nicht um eine relative Zunahme gegenüber der Zahl der roten Blutkörperchen, sondern um eine absolute Zunahme, die oft sehr beträchtlich ist (bis auf das Drei- und Vierfache der normalen Zahl). Sie scheint ganz regelmäßig bei allen Blut-zerstörenden Giften vorzukommen; sie wird von manchen Autoren nebenher erwähnt, von einzelnen Autoren besonders hervorgehoben; ich habe sie bei allen, von mir untersuchten, Blutkörperchengiften konstatiert. Nachstehende Tabellen geben die Zahlen der roten und weißen Blutkörperchen bei 4 mit 0,16 g (Tab. Ia und b) bezw. 0,2 g (Tab. IIa und b) Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen wieder. Kaninchen Ib und IIb waren 14 Tage vorher der Milz beraubt. Die Tabellen zeigen, daß die An- oder Abwesenheit der Milz für die Zahl der Leukocyten wie für die Regeneration der roten Blutkörperchen ohne Bedeutung ist.

Tabelle Ia.

| Normales Kaninchen erhält 0,16 g $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2$ | Gesamtzahl der roten Blutkörperchen | Veränderte rote Blutkörperchen | Neugebildete rote Blutkörperchen | Weiße Blutkörperchen |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 5 875 000 | 0 | 0 | 11 500 |
| Nach 2 Tagen | 2 775 000 | 2 580 000 | 159 000 | 20 000 |
| „ 4 „ | 1 820 000 | 1 415 000 | 405 000 | 27 500 |
| „ 6 „ | 1 895 000 | 657 000 | 1 237 500 | 22 000 |
| „ 8 „ | 2 137 000 | 120 000 | 2 017 500 | 24 000 |
| „ 10 „ | 2 895 000 | 25 000 | 2 870 000 | 15 000 |
| „ 12 „ | 3 420 000 | 0 | 3 420 000 | 13 500 |
| „ 14 „ | 4 220 000 | 0 | 4 220 000 | 12 500 |
| „ 16 „ | 5 025 000 | 0 | 5 025 000 | 13 000 |
| „ 18 „ | 5 487 000 | 0 | 5 487 500 | 11 500 |
| „ 20 „ | 5 880 000 | 0 | 5 880 000 | 12 000 |

*) Heinz, Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virchows Archiv, Bd. 168.

Tabelle Ib.

| Entmilztes Kaninchen erhält 0,16 g $C_6H_5NH \cdot NH_2$ | Gesamtzahl der roten Blutkörperchen | Veränderte rote Blutkörperchen | Neugebildete rote Blutkörperchen | Weiße Blutkörperchen |
|---|---|---|---|---|
| Normal | 6 055 000 | 0 | 0 | 10 000 |
| Nach 2 Tagen | 2 840 000 | 2 690 000 | 150 000 | 22 500 |
| „ 4 „ | 1 650 000 | 1 152 500 | 497 500 | 27 500 |
| „ 6 „ | 1 835 000 | 555 000 | 1 280 000 | 22 000 |
| „ 8 „ | 2 377 500 | 112 500 | 2 265 000 | 14 000 |
| „ 10 „ | 2 920 000 | 12 500 | 2 907 500 | 13 000 |
| „ 12 „ | 3 605 000 | 0 | 3 605 000 | 13 500 |
| „ 14 „ | 4 277 500 | 0 | 4 277 000 | 12 500 |
| „ 16 „ | 5 020 000 | 0 | 5 020 000 | 11 500 |
| „ 18 „ | 5 695 000 | 0 | 5 695 000 | 10 500 |
| „ 20 „ | 5 975 000 | 0 | 5 975 000 | 11 000 |

Tabelle IIa.

| Normales Kaninchen erhält 0,2 g $C_6H_5NH \cdot NH_2$ | Gesamtzahl der roten Blutkörperchen | Veränderte rote Blutkörperchen | Neugebildete rote Blutkörperchen | Hb-Gehalt nach Gowers | Weiße Blutkörperchen |
|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 6 180 000 | 0 | 0 | 54 % | 13 000 |
| Nach 2 Tagen | 1 835 000 | 1 710 000 | 125 000 | Nicht bestimmbar (Met-Hb) | 32 000 |
| „ 4 „ | 1 000 000 | 450 000 | 550 000 | 18 % (?) | 26 500 |
| „ 6 „ | 1 043 000 | 210 000 | 833 000 | 18 % | 41 500 |
| „ 8 „ | 1 380 000 | 52 000 | 1 328 000 | 21 % | 32 000 |
| „ 10 „ | 2 280 000 | 11 000 | 2 269 000 | 24 % | 12 000 |
| „ 12 „ | 2 780 000 | vereinzelte | 2 780 000 | 29 % | 12 000 |
| „ 14 „ | 3 570 000 | 0 | 3 570 000 | 33 % | 13 500 |
| „ 16 „ | 4 775 000 | 0 | 4 775 000 | 41 % | 12 500 |
| „ 18 „ | 5 520 000 | 0 | 5 520 000 | 48 % | 13 500 |
| „ 20 „ | 5 895 000 | 0 | 5 895 000 | 52 % | 12 500 |

Tabelle IIb.

| Entmilztes Kaninchen erhält 0,2 g $C_6H_5NH \cdot NH_2$ | Gesamtzahl der roten Blutkörperchen | Veränderte rote Blutkörperchen | Neugebildete rote Blutkörperchen | Hb-Gehalt nach Gowers | Weiße Blutkörperchen |
|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 6 060 000 | 0 | 0 | 54 % | 11 500 |
| Nach 2 Tagen | 1 775 000 | 1 595 000 | 180 000 | Nicht bestimmbar | 32 500 |
| „ 4 „ | 995 000 | 545 000 | 450 000 | 16 % (?) | 30 000 |
| „ 6 „ | 1 277 500 | 225 000 | 1 052 500 | 18 % | 27 500 |
| „ 8 „ | 1 647 500 | 22 500 | 1 625 000 | 19,5 % | 15 000 |
| „ 10 „ | 2 365 000 | vereinzelte | 2 365 000 | 26 % | 17 000 |
| „ 12 „ | 3 105 000 | 0 | 3 105 000 | 30,5 % | 13 500 |
| „ 14 „ | 3 865 000 | 0 | 3 865 000 | 37 % | 14 000 |
| „ 16 „ | 4 775 000 | 0 | 4 775 000 | 46 % | 12 500 |
| „ 18 „ | 5 495 000 | 0 | 5 495 000 | 49 % | 13 000 |
| „ 20 „ | 6 000 000 | 0 | 6 000 000 | 52 % | 13 000 |

Die Zunahme der Leukocytenzahl ist zum Teil wohl durch vermehrte Einschwemmung aus den Bildungsorganen (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen) in die Blutbahn bedingt, zum anderen Teil aber sicher durch vermehrte Neubildung. Wir finden in dem Knochenmark der Tiere (Kaninchen, Katzen) neben der starken Zunahme des Erythroblastengewebes eine ausgesprochene Vermehrung auch des Leukoblastengewebes, und in dem Leukoblastengewebe konstatieren wir eine enorme

Zahl von Mitosen. Die Kernteilungsfiguren der Leukoblasten sind von denen der Erythroblasten leicht zu unterscheiden. Sie sind viel größer als die der letzteren, und die Kernteilungselemente (Schleifen, Strahlen etc.) sind viel zahlreicher und schöner ausgebildet. Bei den Erythroblasten finden sich weniger Teilungselemente; dieselben sind kürzer, dicker und plumper, sodaß die Kernteilungsfiguren ein gedrungenes Aussehen erhalten (s. Tafel III, Figur 2).

Hier sei noch bemerkt, daß als eine Folge der Blutgiftwirkung auch eine lebhafte Vermehrung des dritten Elementes des Knochenmarkes: der Riesenzellen, auftritt. Riesenzellen können entweder durch Teilung bereits vorhandener Riesenzellen oder durch Verschmelzung von mehreren Leukoblasten entstehen. Die Riesenzellen vermögen als Phagocyten zu wirken: sie nehmen Leukocyten (die selbst wieder rote Blutkörperchen gefressen haben können) in ihr Inneres auf. Dabei verschmilzt nicht etwa der Riesenzellenkern mit den Leukocytenkernen; vielmehr wird der Leukocyt samt Inhalt in der Riesenzelle aufgelöst. Fig. 14 auf Tafel II zeigt eine Riesenzelle aus dem Knochenmark eines mit Phenylhydrazin vergifteten Kaninchens, die 3 mit Blutpigment beladene polynukleäre Leukocyten in sich aufgenommen hat.

## 5. Pharmaka, die die innere Reibung des Blutes ändern.

Versuche darüber, wie sich die innere Reibung des Blutes unter der Einwirkung von Pharmacis ändert, sind bisher kaum angestellt worden. Die Wichtigkeit solcher Versuche leuchtet ohne weiteres ein. Wenn die Zähigkeit des Blutes zunimmt, wird die Durchströmung der Gewebe und damit ihre Ernährung eine schlechtere werden. Hierauf werden die verschiedenen Gewebe verschieden reagieren. Am empfindlichsten gegen mangelhafte Ernährung erweist sich bekanntlich das Zentralnervensystem. Die Benommenheit, die sich im Endstadium vieler Vergiftungen, auch bei nicht betäubenden Giften, einstellt, ist zum Teil wohl auf verschlechterte Zirkulation zurückzuführen. Aber auch zwischen den anderen Geweben bestehen große Unterschiede; die Nierenzellen sind z. B. viel empfindlicher gegen mangelhafte Ernährung als die Muskelzellen etc. Wie sich bei vermehrter Zähigkeit des Blutes die Strömung in den einzelnen Gefäßgebieten ändert, wird wahrscheinlich auch von der Beschaffenheit der Röhrenauskleidung, i. e. des Gefäßendothels, abhängen. Sicher ist ja die Adhäsion des Blutes je nach dem Bau der Endothelien sehr verschieden (vergl. was S. 342 über den verschiedenen Bau der Endothelien der Milz- und Lebergefäße gegenüber dem der Muskel- und Hautgefäße gesagt ist). Es ist ferner möglich, daß die vermehrte Reibung des Blutes auch — direkt oder reflektorisch — einen Einfluß auf die muskulären oder nervösen Apparate der Gefäßwand hat. Daß die Vermehrung der inneren Reibung des Blutes für die allgemeinen Kreislaufsverhältnisse, wie für die Arbeitsleistung des Herzens (und zwar beider Herzabschnitte), von größter Bedeutung ist, ist bereits im „Allgemeinen Teile" hervorgehoben worden.

Die Transspirationsgeschwindigkeit des Blutes ist abhängig 1. von der Beschaffenheit des Plasmas, 2. von der Zahl und Beschaffenheit der roten Blutkörperchen, 3. von Beschaffenheit und Zahl der weißen Blutkörperchen.

Die innere Reibung des Plasmas wird zunehmen, wenn das Plasma konzentrierter wird. Zunahme der Salze und Extraktivstoffe (der Krystalloide)

wird natürlich ganz anders wirken als Zunahme der Kolloide. Eine Zunahme der Konzentration des Plasmas wird meist mit einer Zunahme der Zahl der roten (und weißen) Blutkörperchen im Kubikmillimeter verbunden sein (jedoch muß dies nicht notwendig der Fall sein). Eindickung des Blutes ist immer mit Zunahme der Blutkörperchenzahl verbunden; jede Zunahme der Blutkörperchenzahl — aus welchen Gründen sie immer erfolgt — muß die innere Reibung des Blutes vermehren. Abnahme der Blutkörperchenzahl (bei primären und sekundären Anämien, bei reichlicher Flüssigkeitsaufnahme) wird sie umgekehrt vermindern. Andererseits wird die innere Reibung zunehmen, wenn an Stelle der glatten, runden Blutscheiben poikilocytotische oder sonstwie morphologisch veränderte (mit Fortsätzen, Körnchen etc. versehene) Blutkörperchen im Blute vorhanden sind. Die Blutkörperchengifte, die sowohl auf die Zahl (vermindernd) als auf die Form (verändernd) einwirken, werden daher sicher auch die innere Reibung des Blutes ändern: dabei wird die Änderung der Form auf die Reibung vermehrend, die Abnahme der Zahl vermindernd wirken. Experimentelle Untersuchungen fehlen leider durchaus. — Sehr bedeutende Zunahme der weißen Blutkörperchen wird sicher auch die Transspiration des Blutes beeinflussen; es wäre interessant, die innere Reibung des Blutes bei Leukämie zu messen.

Sehr eigentümlich ist, daß bei der akuten Vergiftung mit zahlreichen Blutgiften gegen das Ende hin eine oft sehr hochgradige Zunahme der Zähigkeit des Blutes beobachtet wird. Solche wird bei akuter Vergiftung mit chlorsaurem Kalium, Anilin, Nitrobenzol und anderen Methämoglobin-bildenden Giften beschrieben. In zahlreichen Sektionsprotokollen von Mensch und Tier wird berichtet, daß das Blut auffallend zähflüssig, „teerartig“ war. Zählungen der roten Blutkörperchen in diesem Stadium der Vergiftung ergaben sehr hohe Werte (vergl. die Zählungen von Dittrich, S. 424). Wodurch diese Bluteindickung herbeigeführt wird, und ob ein Zusammenhang zwischen derselben und der Met-Hb-Bildung besteht, ist durchaus unklar.

Manche Blutkörperchen-auflösende Gifte bewirken eine außerordentliche Blutüberfüllung des Magendarmkanals. Die Schleimhaut, insbesondere die des Dünndarms, erscheint dunkelrot, samtartig geschwellt; oft kommen Hämorrhagien zu der enormen Hyperämie hinzu. Ein derartiges Bild finden wir z. B. bei der Phallinvergiftung. Es fragt sich, ob ein Zusammenhang zwischen der Darmhyperämie und der Blutkörperchenlösung besteht. Es braucht dies nicht notwendig der Fall zu sein; — hochgradige Hyperämie findet sich ja auch bei anderen Giften, z. B. bei Arsen; aber es spricht doch für einen solchen Zusammenhang, daß diese Darmhyperämie bei so zahlreichen Blutkörperchen-auflösenden Giften vorkommt. — Es ist als sicher anzunehmen, daß durch die Blutkörperchenlösung die innere Reibung des Blutes erheblich verändert wird. Wie diese Veränderung auf die Zirkulation im Splanchnicusgebiete wirkt, müssen erst besondere, auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen lehren.

Eine ausgesprochene Überfüllung des Splanchnicusgebietes wird auch durch das Pepton herbeigeführt. Pepton ändert die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Es ist wohl als sicher anzunehmen, daß es (intravenös eingespritzt) auch die innere Reibung des Blutes verändert. Auch hier hätten künftige Versuche zu ermitteln, ob eine Beziehung zwischen der veränderten Transspiration des Blutes und der Hyperämie der Magendarmschleimhaut besteht.

## 6. Pharmaka, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ändern.

### A. Gerinnung außerhalb der Gefäße.

Auf die Gerinnung des, aus den Adern entlassenen, Blutes wirken hemmend:

1. Verhinderung der Adhäsion des Blutes an der Wand des, zum Auffangen bestimmten, Gefäßes durch Einfetten des letzteren mit Öl etc. Unter Öl aufgefangenes Blut gerinnt nicht, auch nicht, wenn es mit einem, mit Öl imprägnierten, Holzstab geschlagen wird.

2. Kälte wirkt stark verzögernd. Bei 0° beginnt das Blut erst nach Stunden zu gerinnen.

3. Zusatz von viel Wasser (während Zusatz von wenig Wasser die Gerinnung — durch rasche Auflösung zahlreicher Blutkörperchen — beschleunigt).

4. Alkalien. Zusatz von Alkalien (Natronlauge, Ammoniak, Soda) selbst in geringen Mengen verzögert die Gerinnung stark.

5. Zusatz größerer Mengen neutraler Salze der Alkalien oder Erdalkalien (der Chloride, Sulfate, Phosphate, Karbonate, Nitrate). 28 % Magnesiumsulfatlösung zu Blut (1 : 1—3) zugesetzt, hebt die Gerinnungsfähigkeit auf.

6. Zusatz von Substanzen, die die löslichen Kalksalze des Serums ausfällen; Fluornatrium, oxalsaures Natrium, zitronensaures Natrium, Natron- und Kalkseifen der Fettsäuren.

Die Gerinnung des Blutes extra corpus wird beschleunigt:

1. Durch Vermehrung der Adhäsion des Blutes, durch Berührung des Blutes mit festen (Schlagen mit einem Stab) — flüssigen (Schütteln mit Quecksilber) — gasförmigen Substanzen (Durchleiten von Luft).

2. Durch Wärme.

3. Durch zahlreiche Stoffe der regressiven Metamorphose: Leucin, Tyrosin, Xanthin, Hypoxanthin; — ferner durch Gallensäuren, Lecithin, Protagon etc. In größeren Mengen zugesetzt, hemmen dieselben Stoffe umgekehrt die Gerinnung.

### B. Gerinnung innerhalb der Gefäße.

Das Blut gerinnt bekanntlich unter normalen Verhältnissen niemals innerhalb der Gefäße. Die Auskleidung derselben, das Gefäßendothel, muß also einen gerinnungswidrigen Einfluß ausüben. (Die Berührung mit bloßliegendem Gewebe scheint umgekehrt die Gerinnung zu befördern.) Daß das Blut sowohl innerhalb wie außerhalb des Körpers ungeronnen bleibt, kann man durch folgende Manipulationen am lebenden Tiere erreichen:

a) Man entnimmt einem Tier aus der Carotis ca. 1/3 seines Blutes, defibriniert es und spritzt das defibrinierte, kolierte Blut wieder (in die Vena jugularis z. B.) ein. Dies wiederholt man solange, bis das, aus der Carotis aufgefangene, Blut keine Gerinnsel mehr bildet. Das so behandelte Blut bleibt durch mehrere Stunden ungerinnbar; erst allmählich beginnt Fibrinogen sich wieder im Blute zu bilden.

b) Blut, das von Leber und Darm abgesperrt ist, bezw. das nur durch Herz und Lungen geleitet wird, verliert seine Gerinnbarkeit.

c) Das Blut wird ungerinnbar durch die intravenöse Einspritzung gewisser Substanzen. Diese sind:

1. Blutegelextrakt. Zerreibt man den Kopfteil einer Anzahl Blutegel (des medizinisch gebrauchten Blutegels wie des Pferdeegels) mit physiologischer Kochsalzlösung und spritzt das Extrakt intravenös ein, so wird das Blut sowohl von Kaninchen wie von Hunden ungerinnbar (HAYCRAFT*)). Das wirksame Prinzip ist kein Ferment; denn es wird durch Hitze nicht zerstört. Es ist in Wasser leicht löslich, in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol unlöslich. HAYCRAFT gewann es in der Weise, daß er den Vorderteil des Blutegel in absolutem Alkohol 3 Tage härtete, dann, nach Verdunstung des Alkohols, mit Glaspulver verrieb und mit Wasser auszog.

Ein Hund von 5 kg erhält 20 ccm Extrakt, aus acht Blutegeln gewonnen, in die Jugularvene. Drei Minuten später entnommenes Blut bleibt ungerinnbar; ebenso Blut, das nach $^1/_2$ Std. entnommen wird. 1 Std. nach der Injektion des Extraktes aus der Carotis entnommenes Blut gerinnt in 25 Min.; $^1/_2$ Std. später entnommenes Blut gerinnt nach 5 Min.; also ist die Wirkung der Injektion nach $1^1/_2$ Std. vorüber.

Ein Kaninchen erhält 5 ccm Extrakt, aus fünf Blutegeln, in die Vena jugularis. 5 Min. später entnommenes Carotisblut (1 ccm) bleibt 12 Std. flüssig. Nach 7 Min.: eine gleiche Probe gerinnt zur Hälfte in 2 Std. Nach 40 Min.: eine neue Probe gerinnt in 25 Min. fast vollständig. Nach 1 St.: Gerinnung nach 10 Min. Nach 1 Std. 20 Min.: Gerinnung nach 3 Min.

Die Wirkung des Blutegelextraktes ist der des Fibrinfermentes antagonistisch. Fibrinferment, 12 Stunden lang mit Blutegelextrakt behandelt, bringt Hydrocelenflüssigkeit nicht mehr zur Gerinnung. Setzt man zu, durch Blutegelextrakt-Injektion ungerinnbar gemachtem, Blut Fibrinferment zu, so gerinnt das Blut nachträglich. HAYCRAFT gibt an, daß das Blutegelextrakt keine schädigenden Wirkungen auf die Tiere äußere (im Gegensatz zum Pepton). Der Butdruck werde nicht herabgesetzt (jedoch fehlen hierüber genauere Angaben vollständig). Nach meinen Versuchen bewirkt intravenöse Injektion von 10 ccm Extrakt aus 5 Blutegelköpfen beim Kaninchen und Hund eine starke, aber rasch vorübergehende Senkung des Blutdruckes.

2. Ixodin. Wie SABBATINI nachwies und GRÜTZNER bestätigte, produziert auch die Zecke, Ixodes sp., einen dem Blutegelextrakt ähnlichen, Blutgerinnung-hemmenden Stoff. Ins Blut injiziert, bewirkt derselbe Blutdrucksenkung, in großen Dosen Herz- und Atmungsstillstand.

3. Pepton und Albumosen. SCHMIDT-MÜHLHEIM hat die Entdeckung gemacht, daß, wenn man einem Hunde Peptonlösung (0,3 g Pepton pro 1 kg Körpergewicht) intravenös einspritzt, das, aus der Carotis aufgefangene, Blut dauernd ungerinnbar bleibt. Nach 1 Stunde ist diese Wirkung der Pepton-Einspritzung vorüber. Spritzt man nun erneut die gleiche Dosis Pepton intravenös ein, so tritt nunmehr keine Gerinnungsunfähigkeit ein; das Blut ist durch die vorhergehende Einspritzung gewissermaßen immun gegen die Peptonwirkung geworden. Diese Immunität dauert nach FANO 24 Stunden. FANO fand ferner, daß

*) HAYCRAFT, Über die Einwirkung eines Sekrets des offizinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Archiv f. exper. Pharmakologie. Bd. 18, S. 209.

die Peptonwirkung ausbleibt, wenn das injizierte Tier sich gerade auf der Höhe der Verdauung befindet. Durch mehrmals wiederholte kleinere Dosen kann man (auch wenn ihre Gesamtmenge 0,3 g pro 1 kg übersteigt), Ungerinnbarkeit nicht erzielen. — Kaninchenblut wird durch intravenöse Injektion von Pepton nicht ungerinnbar. — Bei direktem Zusatz von Pepton zu Hundeblut wird das letztere erst bei einem Gehalt von 5 Proz. ungerinnbar. Das, durch Peptoninjektion ungerinnbar gemachte, Hundeblut gerinnt auf Zusatz von Fibrinferment, — auf Verdünnung mit Wasser, — auf Durchleiten von Kohlensäure. — Worauf die Gerinnungshemmung durch Peptoninjektion beruht, ist trotz zahlreicher auf diesen Punkt gerichteter Untersuchungen nicht aufgeklärt. — Intravenöse Injektion von Pepton ruft neben der Gerinnungshemmung auch noch anderweitige sinnfällige Wirkungen hervor, nämlich hochgradige Blutdrucksenkung mit starker Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet. Die letztere macht sich durch eine enorme Gefäßüberfüllung der Darmschleimhaut erkennbar, die dunkelsamtrot erscheint. Nicht selten werden auch Blutungen in der Darmmucosa beobachtet. Die Blutdrucksenkung ist begleitet von schwerer Benommenheit und Hinfälligkeit, aus der die Tiere sich nur langsam erholen. — Das von SCHMIDT-MÜHLHEIM und späteren Untersuchern gebrauchte Pepton war sicher nicht reines Pepton, sondern enthielt reichlich Albumosen. Diese üben die gleiche gerinnungshemmende Wirkung aus wie reines Pepton.

4. Fermente. Intravenöse Injektion von Pankreatinlösung sowie von Pepsinsalzsäure (0,1 Proz. HCl) verzögert bezw. verhindert nach ALBERTONI die Gerinnung des, aus der Ader entlassenen, Blutes. Ptyalin und Diastase haben diese Wirkung nach CONTREJEAN nicht. Nach HILDEBRANDT verursachen hydrolytische Fermente: Emulsin, Myrosin, Invertin, bei subkutaner wie intravenöser Injektion intravitale Gerinnungen innerhalb der Gefäße (s. unten); das aus der Ader entnommene Blut ist umgekehrt schwer gerinnbar.

5. Aalblutserum. Wie MOSSO gezeigt hat, ist das Aalblutserum bei subkutaner wie bei intravenöser Injektion intensiv giftig. Intravenöse Injektion von 0,02g Serum auf 1 kg Tier macht das Blut ungerinnbar; außerdem bewirkt sie allgemeine Lähmung, eventuell Krämpfe und Tod.

6. Schlangengift. Intravenöse Injektion von Schlangengift soll das Blut ungerinnbar machen. Bei der Sektion von an Schlangenbiß Gestorbenen wird öfter berichtet, daß das Blut innerhalb der großen Gefäße und des Herzens ungeronnen blieb. Nach RAGOTZI bewirkt Kobragift Gerinnungen innerhalb der Gefäße mit nachträglicher Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Leichenblutes bezw. des, aus der Ader entlassenen, Blutes.

Die Gerinnbarkeit des Blutes innerhalb der Gefäße wird gesteigert bezw. es werden intravaskuläre Gerinnungen hervorgerufen:

a) Durch intravenöse Injektion von Fibrinferment.

b) Durch Injektion von Substanzen, die plötzliche Auflösung einer großen Anzahl von roten Blutkörperchen hervorrufen, z. B. durch intravasale Injektion von Aqua destillata.

c) Durch Injektion von Extrakten zellreicher Organe, z. B. von Lymphdrüsen, Milz, Thymus etc.

Fibrinferment ist bekanntlich im genuinen Blute nicht, dagegen reichlich in Blutgerinnseln sowie im defibrinierten Blute enthalten. Man kann Fibrinferment in relativ reinem Zustande gewinnen, wenn man de-

fibriniertes Blut in absoluten Alkohol eintropfen läßt, den Niederschlag (Eiweiß und Fibrinferment) trocknet, darauf mit Wasser behandelt, wobei die Eiweißkörper ungelöst bleiben, während das Fibrinferment sich löst. Durch wiederholtes Ausfällen mit Alkohol und Lösen in Wasser kann man das Fibrinferment reinigen. Die konzentrierte wässerige Lösung kann man im Vakuum (bei Zimmertemperatur) eindampfen, wodurch man trockenes, lange haltbares Fibrinferment gewinnt. Intravenöse Injektion kleiner Mengen von Fibrinferment sind unschädlich; dagegen ruft plötzliche Injektion größerer Mengen in kürzester Zeit Gerinnungen in den großen Gefäßen und im Herzen, und dadurch den Tod hervor. — Bei der Auflösung von roten (und weißen) Blutkörperchen wird ebenfalls Fibrinferment frei: hieraus erklären sich die intravaskulären Gerinnungen bei Injektion von destilliertem Wasser, sowie von anderen, Blutkörperchen rasch zur Auflösung bringenden, chemischen Agentien (Blutkörperchengiften, s. unten). — Fibrinferment bildet sich aber nicht allein bei Auflösung von Blutkörperchen, sondern auch bei Auslaugung der verschiedensten zellreichen Organe: bei jeder Zell-Auflösung scheinen einerseits gerinnungshemmende, andererseits gerinnungsfördernde Substanzen frei zu werden. Bei Extraktion von Thymus, Milz, Lymphdrüsen etc. mit Wasser überwiegen die letzteren: daher ruft die Injektion von Preßsaft dieser Gewebe, ebenso wie von Lösungen von Blutkörperchenbrei bezw. von ausgelaugten Stromata intravaskuläre Gerinnungen hervor, während die Injektion von Lösungen von krystallisiertem Hämoglobin in, dem Blut isosmotischer, NaCl-Lösung durchaus unschädlich ist. — Ferner wirkt oft das Blut bezw. das Blutserum einer Tierart auflösend auf die Blutkörperchen einer anderen (s. hierüber das letzte Kapitel dieses Werkes).

Intravaskuläre Gerinnungen werden bei akuter Vergiftung mit einer Anzahl Pharmaka beobachtet. Es sind dies meist solche Substanzen, die zerstörend auf die roten Blutkörperchen wirken; jedoch scheint es Pharmaka zu geben, die eine spezifische gerinnungsfördernde Wirkung ausüben. Solche Stoffe sind nach KOBERT Ricin und Abrin, wie auch die Saponine.

Ricin und Abrin (die Wirkung dieser beiden Substanzen auf das Blut ist nach KOBERT fast identisch) rufen im Blute Gerinnung oder wenigstens einen, der Gerinnung ähnlichen, Vorgang hervor. Das Blut wird, wenn auch vorher alles Fibrin aus demselben sorgfältig entfernt war, durch Ricin von neuem zur Gerinnung gebracht, oder vielmehr es wird ein flockiger Niederschlag in ihm erzeugt. Diese Gerinnung hat mit der Fibringerinnung zwar große Ähnlichkeit, ist mit ihr aber nicht identisch. Der Blutfarbstoff ist an der Ricingerinnung unbeteiligt. Die beiden Bestandteile des defibrinierten Blutes, das Serum und die Blutkörperchen, beteiligen sich beide an der Ricingerinnung, vornehmlich aber die letzteren. Man erhält daher auch Gerinnung, wenn man, durch vielfaches Zentrifugieren gereinigte und gewaschene, Blutkörperchen oder deren, von Blutfarbstoff befreite, Stromata mit Ricin in Berührung bringt. Das Ricingerinnsel des Blutes löst sich gerade so wie das Fibringerinnsel in gesättigter Lösung von Kaliumnitrat langsam wieder auf*).

Saponine. Intravenöse Einspritzungen von Saponinlösungen führen nach KOBERT Auflösung zahlloser roter Blutkörperchen herbei. Diese Auflösung vermehrt an sich die Tendenz des Blutes zu Gerinnung ungemein. Aber abgesehen hiervon scheinen die Saponine auch direkt

*) KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart, 1893, S. 454.

Gerinnung im Blute hervorzurufen. Nach KOBERT darf man Cyklamin nur mit größter Vorsicht und in sehr starker Verdünnung in die Gefäße einspritzen, weil es sonst sofort intravaskuläre Gerinnung hervorruft*). Während bei kleinen (immerhin aber tödlichen) Dosen von Saponinen, auch bei intravenöser Injektion, zunächst eine gewisse Latenz eintritt, und erst nach 24 Stunden und später die Vergiftungserscheinungen einsetzen, töten übergroße Dosen von Sapotoxin, intravenös injiziert, fast momentan unter allgemeinen Krämpfen (Erstickungskrämpfen) durch Blutgerinnung in den großen Gefäßen.

Blutkörperchengifte. Sämtliche Gifte, die einen raschen Zerfall von roten Blutkörperchen in der Blutbahn herbeiführen, steigern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes und können Gerinnungen in den Gefäßen des lebenden Tieres herbeiführen. Die Gefäßverstopfungen können durch die Methode der Selbstfärbung oder durch die Ausspülungsmethode nachgewiesen werden (vergl. den „Allgemeinen" bezw. „Methodologischen Teil"). Sehr wünschenswert ist genaue mikroskopische Untersuchung mit direktem Nachweis der Gefäßverlegungen. Dieser mikroskopische Nachweis von Thromben ist tatsächlich nur selten geführt worden. HEILBORN hat mikroskopische Thromben im Darm bei Vergiftung mit Arsenik, Phosphor, Chlorbaryum, ich habe solche in der Darmschleimhaut des Hundes bei akuter Arsenvergiftung, sowie in der Magenwand des Kaninchens bei Phenylhydrazinvergiftung nachgewiesen.

Im folgenden gebe ich eine Zusammenstellung der, intravitale Gerinnungen erzeugenden, Körper nach dem Sammelreferat von KIONKA**).

Chlorate. Bei akuter Vergiftung des Hundes durch große Dosen Kalium chloricum hat SILBERMANN durch intravitale Färbung das Vorkommen von Gerinnungen nachgewiesen.

Sulfite. Die schweflige Säure wie die schwefligsauren Salze erzeugen nach KIONKA durch Blutkörperchen-zerstörende Wirkung intravitale Gerinnungen (nachgewiesen durch die Färbemethode wie die Ausspülungsmethode***)).

Argentum colloidale, in kleinen Mengen subkutan injiziert, erzeugt nach KIONKA und BIBERFELD intravitale Gerinnungen (Ausspülungsmethode).

Sublimat. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Darmes und der Nieren bei Sublimatvergiftung sind nach KAUFMANN als Folgen intravitaler Gefäßverlegungen anzusehen (?).

Bleiverbindungen. Bei Bleivergiftung werden Veränderungen der roten Blutkörperchen beobachtet (s. oben). Intravitale Gerinnungen sind direkt nicht nachgewiesen. Jedoch meint KIONKA, daß die Veränderungen in der grauen Substanz des Rückenmarks und an den motorischen Nerven, sowie die degenerativen Prozesse in den verschiedenen parenchymatösen Organen am einfachsten durch die Annahme einer primären blutschädigenden Wirkung, die zu Gefäßverlegungen und Thrombosierungen führe, zu erklären seien (?).

*) KOBERT, l. c., S. 466.

**) KIONKA, Blutgifte. In LUBARSCH-OSTERTAG, „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie", VII. Jahrgang.

***) Die Ausspülungsmethode besteht darin, daß man das (morphinisierte) Tier verbluten läßt und durch reichliche Mengen 0,9 % NaCl-Lösung von der Vena jugularis her das Blut aus dem Organismus zu entfernen sucht. Gebiete mit Gefäßverlegungen werden sich als rote Inseln von dem blassen, blutleeren Gewebe abheben.

Bismutum phosphoricum solubile bewirkt bei Kaninchen, zu 0,1 g subkutan innerhalb 5 Tagen gegeben, nach KIONKA und BIBERFELD intravitale Gerinnungen (Ausspülungsmethode).

Chlorbaryum. Nach Vergiftungen mit Chlorbaryum fand HEILBORN bei mikroskopischer Untersuchung Thromben in den kleinsten Gefäßen. BIBERFELD und KIONKA bestätigten diese Befunde durch die Ausspülungsmethode.

Arsenik. Nach Vergiftung mit arseniger Säure beobachtete HEILBORN mikroskopische Verlegungen. SILBERMANN wies intravitale Gerinnungen durch die Färbemethode nach. Ich fand bei akuter Vergiftung des Hundes durch große Dosen Arsen subkutan mittels der Färbemethode Verlegungen im Magen und Dünndarm. Auch bei, durch Peptoninjektion ungerinnbar gemachtem, Blute sind durch die Färbemethode Gefäßverlegungen in Magen- und Dünndarmschleimhaut nachweisbar: es sind dies, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, kapillare Blutplättchenthromben.

Arsenwasserstoff. Arsenwasserstoff bewirkt nach SILBERMANN intravitale Gerinnungen, ähnlich wie die arsenige Säure.

Phosphor. HEILBORN wies bei akuter Phosphorvergiftung Gefäßthrombosen durch miskroskopische Untersuchung, SILBERMANN wies solche durch intravitale Färbung nach.

Kohlenoxyd. Ein Kaninchen, das KIONKA innerhalb mehrerer Tage zwölfmal durch Kohlenoxyd vergiftet und durch künstliche Atmung wieder belebt hatte, wurde 2 Tage später ausgespült. Es fanden sich Blutungen und Verlegungen in beiden Lungen, Verlegungen und hämorrhagische Infarkte im Dickdarm, Blutungen in der Leber. Hiernach erscheine es wahrscheinlich, daß die Erweichungsherde im Gehirn, die beim Menschen nach Kohlenoxydvergiftung gefunden worden sind, durch primäre Gefäßverlegungen zu erklären seien.

Glyzerin. Bei subkutaner (nicht bei intravenöser s. oben) Vergiftung mit Glyzerin findet sich Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. SILBERMANN wies gleichzeitiges Bestehen intravitaler Gerinnungen mittels der Färbemethode nach.

Phenol. Nach BIBERFELD und KIONKA bewirken kleine, nichtätzende Mengen von Phenol, subkutan injiziert, beim Kaninchen Gefäßverlegungen, insbesondere in den Lungen (Ausspülungsmethode).

Pyrogallol. SILBERMANN wies intravitale Gefäßverlegungen mittels der Färbemethode nach.

Salicylsäure. BIBERFELD und KIONKA fanden bei subkutaner Vergiftung von Kaninchen mittels der Ausspülungsmethode Verlegungen in Lunge und Herz.

Phenylhydrazin. Bei Phenylhydrazin-vergifteten Kaninchen sind durch die Färbemethode Gefäßverlegungen in Magen und Lunge nachweisbar. Am Grunde der kleinen zirkumskripten hämorrhagischen Geschwüre, die sich bei Phenylhydrazin (wie bei vielen anderen Blutgiften) in der Magenschleimhaut des Kaninchens finden, konnte ich durch mikroskopische Untersuchung Verstopfung der kleinen Gefäße durch Bluttrümmerthromben nachweisen.

Anilin. Bei akuter Anilinvergiftung fand SILBERMANN Gefäßverlegungen mittels der Färbemethode.

Toluylendiamin. Auch bei Toluylendiamin wies SILBERMANN mittels der Färbemethode Verlegungen nach.

Schlangengift. Nach RAGOTZI wirkt Kobragift bei direkter Berührung schädigend auf die roten Blutkörperchen des Frosches wie des Kaninchens. Durch die Färbemethode konnte er das Bestehen intravitaler Gefäßverlegungen nachweisen.

Gelatine. Nach SACKUR bewirkt subkutane Injektion von Gelatine intravitale Gefäßverlegungen und Blutungen in Lungen, Herz und Nieren (Ausspülungsmethode).

Fermente. Die hydrolytischen Fermente (Invertin, Emulsin, Myrosin) rufen nach HILDEBRANDT bei subkutaner bezw. intravenöser Beibringung intravitale Gerinnungen hervor (Färbemethode).

## 7. Pharmaka, die die Alkaleszenz des Blutes beeinflussen.

Das Blut von Menschen und Tieren reagiert bis zum Eintritt des Todes stets alkalisch. Auch bei Vergiftungen durch Säuren, sowohl bei wiederholter, schließlich zum Tode führender Zuführung nicht-ätzender Mengen, wie bei der tödlichen Vergiftung durch übergroße Mengen konzentrierter Säure bleibt das Blut bis zum Exitus alkalisch. SALKOWSKI will allerdings bei einem, mit Schwefelsäure vergifteten, Kaninchen unmittelbar vor Eintritt des Todes saure Reaktion des Blutes gefunden haben. WALTER dagegen fand — bei Prüfung mit sehr empfindlichem Lakmuspapier — bei säurevergifteten Kaninchen stets alkalische Reaktion.

Die Alkaleszenz des Blutes kann, wie im Allgemeinen Teile auseinandergesetzt wurde, entweder durch Titration mittels Normalsäure bestimmt, oder sie kann aus dem Kohlensäuregehalt des Blutes erschlossen werden. Von pharmakologischer Seite ist hauptsächlich das letztere Verfahren benutzt worden.

WALTER hat in seiner bekannten, unter SCHMIEDEBERG ausgeführten, Arbeit „Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus"*) das Verhalten der Blutalkaleszenz von Pflanzen- und Fleischfressern bei Zufuhr von mäßigen Säuremengen in nicht-ätzenden Konzentrationen geprüft. — SALKOWSKI hatte gefunden, daß es durch Darreichung von Schwefelsäure bezw. von Taurin (Amidoäthansulfosäure) gelingt, dem Kaninchenorganismus Alkali zu entziehen; er fand, daß Tiere, denen die Zufuhr von Alkalien von außen abgeschnitten war, auf Säuredarreichung so viel Alkali abschieden, als hinreichte, um die ausgeschiedenen Säuremengen zu neutralisieren. — LASSAR bestimmte die Alkaleszenz des Blutes durch Titrieren mit Essigsäure. Durch Säurezufuhr wurde beim Kaninchen die Alkaleszenz stark herabgesetzt; viel weniger bei Katzen und Hunden. — WALTER verabreichte Kaninchen per os 0,4—0,8% Salzsäure gewöhnlich in 3 Gaben, die erste am Abend, die zweite am Morgen, die dritte im Verlauf des Vormittages des nächsten Tages. Betrug die Summe der beiden ersten Injektionen nicht mehr als 0,8 g HCl, und wurde keine weitere HCl injiziert, so traten keine schwereren Störungen ein. Wurde aber eine dritte Dosis verabreicht, so daß die Gesamtmenge der zugeführten HCl 0,9 g überstieg, so entwickelten sich bald nach der 3. Gabe folgende Symptome: Zunächst setzte Respirationsbeschleunigung ein; später wurden die einzelnen Atembewegungen tiefer, mühsamer; es trat heftiges Flankenschlagen ein. Dazu kamen lähmungsartige Er-

*) Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 7, S. 148.

scheinungen: die Tiere vermochten sich nicht mehr fortzubewegen. Nunmehr ging die dyspnoische Atmung in oberflächliche Respiration über, die Herzaktion wurde schwach, und es erfolgte — wenige Stunden nach der letzten Injektion — Tod im Kollaps. — Ganz ähnliche Wirkungen wie die Salzsäure entfaltete auch die Phosphorsäure: nur waren entsprechend größere Gewichtsmengen $PO_4H_3$ nötig (3,56 $H_3PO_4$ sind 1,32 HCl äquivalent). — Die nachstehende Tabelle enthält die Resultate der WALTERschen Blutgasanalysen, und zwar von 4 normalen Tieren und von 6 mit Säure vergifteten Tieren. (Das Blut wurde der Carotis entnommen, über Hg aufgefangen, und durch Schütteln defibriniert.)

| No. | Verhalten | Zugeführte Säuremenge pro 1 kg Tier | Gesamtgase*) in Volum-% | N | O | $CO_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | normal | — | 40,48 | 1,66 | 11,10 | 27,72 |
| 2 | normal | — | 34,34 | 1,26 | 8,16 | 24,92 |
| 3 | normal | | 36,45 | 1,77 | 10,91 | 23,77 |
| 4 | normal | — | — | — | — | 26,86 |
| 5 | HCl-vergiftet | 0,53 | 28,15 | 1,60 | 10,25 | 16,40 |
| 6 | HCl „ | 0,81 | 21,03 | 1,55 | 10,65 | 8,83 |
| 7 | HCl „ | 0,98 | 15,99 | 1,57 | 11,49 | 2,93 |
| 8 | HCl „ | 1,00 | — | — | — | 2,54 |
| 9 | HCl „ | 1,14 | 13,97 | 1,37 | 9,74 | 2,86 |
| 10 | $H_3PO_4$ „ | 3,56 | 16,46 | 1,81 | 12,58 | 2,07 |

Die Versuche zeigen, daß, wenn man Kaninchen innerhalb weniger als 24 Stunden in 3 Dosen mehr als 0,8 g HCl (bezw. $\frac{0,8 \cdot 3,56}{1,32} = 2,2$ $H_3PO_4$) pro 1 kg Tier verabreicht, der Kohlensäuregehalt des Carotisblutes von durchschnittlich 26 Vol.-Proz. auf unter 3 Vol.-Proz. sinkt. Bei einem Gehalt von 2—3 Proz. $CO_2$ trat der Tod ein. Das Blut zeigte bis zum Eintritt des Todes gegen Lakmus stets alkalische Reaktion.

WALTER prüfte sodann das Verhalten der Blutgase bei Vergiftung mit Salicylsäure. 5 g sind die tödliche Dosis für ein mittelgroßes Kaninchen. Der Tod erfolgte aber nicht durch Säurewirkung: denn das Blut des vergifteten Tieres enthielt 11,20 Vol.-Proz. $CO_2$ neben 8,31 Proz. O und 0,98 Proz. N.

Bernsteinsäure ist trotz sehr großer Dosen (9 g pro 1 kg Kaninchen) völlig unwirksam: sie wird im Organismus zu Kohlensäure verbrannt. Hippursäure, zu 9 g pro 1 kg Kaninchen, ist unwirksam, weil sie als solche — ohne dem Organismus Basen zu entziehen — durch den Harn ausgeschieden wird.

Ganz anders als das Kaninchen (Pflanzenfresser) verhält sich der Hund (Fleischfresser). Ein Hund von 8,5 kg erhielt innerhalb 8 Tagen 16 g(!) HCl in 0,4—0,8% Lösung in den Magen. In 100 Vol. Carotisblut waren enthalten 39,77 Proz. Gesamtgase, 1,07 Proz. N, 20,66 Proz. O, und 18,04 Proz. $CO_2$. Normalerweise enthält Hundeblut ca. 10 Proz. $CO_2$ mehr: gleichwohl ist die Verminderung der $CO_2$ beim Hunde trotz der riesigen Dosen HCl ganz unverhältnismäßig geringer als bei dem Kaninchen. Der Hund vermag also weit größere Mengen Säure zu neutralisieren, ohne dabei den, für die Erhaltung des Lebens notwendigen, Bestand an fixen Alkalien zu verlieren, als das Kaninchen, und zwar

*) Alles bei 0° und 1 m Quecksilberdruck.

vermag er dies dadurch, daß er aus N-haltigem Material (Eiweiß etc.) Ammoniak bildet. WALTER untersuchte die $NH_3$-Ausscheidung im Harn des Hundes unter normalen Verhältnissen und bei Säurezufuhr. Er fand die 24-stündige $NH_3$-Menge

in den Normalperioden = 0,574 g
„ „ Säureperioden = 1,308 g

Daß bei dem Kaninchen tatsächlich die Alkali-Entziehung es ist, die den tödlichen Ausgang bedingt, wird dadurch erwiesen, daß bei gleichzeitiger Alkalizufuhr (subkutaner Injektion von Natriumkarbonat) das Zwei- bis Dreifache der tödlichen Dosis HCl ohne jede Wirkung bleibt, und daß auch die schwersten Vergiftungserscheinungen durch $Na_2CO_3$-Injektion mit größter Promptheit beseitigt werden können.

H. MEYER[286, 287]) hat bei einer Anzahl von Giften: Eisen, Arsen, Platin, Emetin, Antimon und Phosphor, eine starke Abnahme des $CO_2$-Gehaltes des Blutes gefunden.

Versuchsbeispiele:

Hund von 13 kg: normale Blutgase 25,95 % $CO_2$ *)
15,53 % $O_2$
1,12 % $N_2$

Injektion von 0,272 g Fe (als schwach alkalische Lösung von weinsaurem Eisenoxydnatron) in die Vene. Nach 24 Std. heftiges blutiges Erbrechen und Diarrhöe, enorme Trägheit und Schwäche. Aderlaß: Blutgase 5,08 % $CO_2$
18,25 % $O_2$
1,69 % $N_2$

Großes Kaninchen; i. v. Injektion von 0,12 Fe; 7 Std. später Aderlaß: Blutgase 8,27 $CO_2$
12,82 $O_2$
4,72 $N_2$

Mittelgroßes Kaninchen; i. v. Injektion von 0,038 Platin (als Natrium-Platinchlorid): 4 Std. später Aderlaß: Blutgase 7,86 % $CO_2$
13,56 % $O_2$
2,68 % $N_2$

Kleines Kaninchen: i. v. Injektion von 0,01 Arsen (als arsenigsaures Natrium); 3 Std. später Aderlaß: Blutgase 9,14 % $CO_2$
10,87 % $O_2$
1,21 % $N_2$

Großes Kaninchen: subkutane Injektion von 0,03 Emetin. Am nächsten Tage Diarrhöe, enorme Schwäche, Empfindungslosigkeit; sehr langsame Atmung. Aderlaß: Blutgase 7,67 % $CO_2$
14,45 % $O_2$
1,04 % $N_2$

Kräftiges Kaninchen erhält 0,01 g weinsaures Antimonoxydnatron subkutan. Nach 20 Min. anscheinend noch ganz normal. Aderlaß: Blutgase 8,74 % $CO_2$
11,53 % $O_2$
1,51 % $N_2$.

*) Bei 0° und 1 m Hg-Druck.

Großes Kaninchen erhält 0,07 g Phosphor in Emulsion subkutan. Nach zwei Tagen auffallende Trägheit. Aderlaß: Blutgase 7,61 % $CO_2$
9,17 % $O_2$
1,08 % $N_2$

H. MEYER gibt nachstehende tabellarische Zusammenstellung der $CO_2$-Werte in Vol.-Proz. bei 0° und 1 m Hg-Druck aus seinen sämtlichen. am Kaninchen gemachten Blutgasanalysen.

| Normal | Phosphor | Arsen | Antimon | Platin | Eisen | Emetin |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 27,72 | 7,61 | 9,14 | 8,74 | 7,86 | 15,78 | 7,67 |
| 24,92 | 14,39 | 12,62 | | 8,02 | 8,21 | |
| 23,77 | 13,91 | | | | 9,30 | |
| 26,86 | | | | | | |

Die Erklärung der $CO_2$-Abnahme findet H. MEYER in einer teilweisen Neutralisation der Blutalkalien, ähnlich wie sie bei der Vergiftung mit Mineralsäuren zustande kommt: also in in einer toxischen Säurebildung. H. MEYER meint, daß es sich wahrscheinlich um eine Hemmungsbildung handle. wobei die, in den Geweben entstehenden, Säuren. wie z. B. die Milchsäure, die sonst schließlich zu $CO_2$ oxydiert werden. bestehen bleiben und ins Blut gelangen. Tatsächlich ist es H. MEYER später gelungen, im Blute von Arsen-vergifteten Hunden Milchsäure. und zwar optisch inaktive, sogenannte Gärungsmilchsäure nachzuweisen.

H. MEYER hat schließlich die Wirkung einer Anzahl Körper geprüft, bei denen ein direkt oder indirekt zerstörender Einfluß auf das Körpereiweiß (ähnlich wie bei dem Arsen und Phosphor) anzunehmen ist: Jod, jodsaures Natron. Quecksilber; ferner Stoffe mit Fermentations-, vielleicht auch Oxydations-hemmender Wirkung: Alkohol. Chinin, Salicylsäure: weiterhin Substanzen, die die Sauerstoffträger des Blutes funktionsuntüchtig machen oder gänzlich zerstören: salpetrigsaures Natron, Toluylendiamin: schließlich das Herzgift oxalsaures Natrium.

Die Versuche wurden an Katzen angestellt. Vier Analysen normalen Katzenblutes ergaben (bei 0° und 1 m Hg-Druck)

| | $CO_2$ | $O_2$ | $N_2$ + Fehler |
|---|---|---|---|
| I | 27,6 | 12,5 | 1,5 |
| II | 26,0 | 13,4 | 3,1 |
| III | 27,5 | 11,9 | 2,0 |
| IV | 28,9 | 13,1 | 1,3 |
| Mittel | 27,5 | 12,7 | 2,0 |

Versuchsbeispiele:

Großer Kater erhält an drei Tagen je 20 ccm ½ % Jod-Jodkalium-Lösung in den Magen. Am dritten Tage Erbrechen, Diarrhöe, große Schwäche. Aderlaß: Blutgase 19,8 % $CO_2$
11,2 % $O_2$
2,8 % $N_2$

Mittelgroße Katze erhält 0,5 g jodsaures Natrium subkutan. 2 Std. später auf der Seite liegend. langsam und tief atmend. Aderlaß: Blutgase 15,2 % $CO_2$
15,1 % $O_2$
1,1 % $N_2$

Kräftiger Kater, erhält durch mehrere Tage je 0,03 g Sublimat subkutan. Schwer krank, Erbrechen und Diarrhöen. Aderlaß:
Blutgase 17,9 % $CO_2$
12,6 % $O_2$
5,0 % $N_2$ + Fehler.

Großer, kräftiger Kater, erhält durch 29 Tage je 40—60 g 40—50 % Alkohol. Darauf regelmäßig Trunkenheit. Am 29. Tage Aderlaß in der Trunkenheit, bei oberflächlicher Atmung: Blutgase. 35,6 % $CO_2$
11,0 % $O_2$
0,2 % $N_2$

Kräftiger Kater erhält an drei Tagen 0,5 + 0,5 + 1,0 g salzsaures Chinin per Schlundsonde. Am dritten Tage Erbrechen, Unruhe. Aderlaß: Blutgase 27,3 % $CO_2$
13,4 % $O_2$
2,6 % $N_2$

Große, kräftige Katze erhält 2 g salicylsaures Natron per Schlundsonde. Nach 2 Std. Erbrechen; Respiration sehr beschleunigt, jagend; hochgradige Reflexüberregbarkeit. Aderlaß: Blutgase 22,7 % $CO_2$
13,6 % $O_2$
1,2 % $N_2$

Kräftiger Kater erhält 0,2 g Natriumnitrit subkutan. Unruhe, Jammern, sehr frequente Respiration. Nach 2 Std. Lähmung; Blut dunkelbraun, sehr schwer gerinnbar. Aderlaß: Blutgase 18,1 % $CO_2$
2,4 % $O_2$
3,5 % $N_2$ + Fehler

Großer, kräftiger Kater erhält 0,5 g Toluylendiamin subkutan. Nach 2 Std. Lähmung; vertiefte, langsame Atmung; Blut dunkelbraunschwarz, sehr schwer gerinnbar. Aderlaß: Blutgase 12,1 % $CO_2$
3,9 % $O_2$
0,3 % $N_2$

Großer Kater erhält 0,3 g oxalsaures Natrium subkutan. Nach mehreren Stunden große Schwäche, sehr frequente Respiration. Aderlaß:
Blutgase 17,6 % $CO_2$
14,1 % $N_2$
1,8 % $N_2$

H. **Meyer** stellt die $CO_2$-Werte aus seinen sämtlichen Analysen in folgender Tabelle zusammen:

| Normal | Jod | Jodsaures Natrium | Sublimat | Alkohol | Chinin | Salicylsaures Natrium | Salpetrigsaures Natrium | Toluylendiamin | Oxalsaures Natrium |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27,6 | 19,8 | 16,5 | 17,9 | 26,5 | 27,3 | 22,7 | 12,7 | 25,2 | 17,6 |
| 26,0 | 17,6 | 15,2 | 19,0 | 29,7 | | 29,0 | 12,1 | 12,1 | 13,9 |
| 27,5 | | 18,3 | | 35,6 | | | | | |
| 28,8 | | | | 29,6 | | | | | |

H. **Meyer** betrachtet seine Versuche nur als vorläufiges und orientierendes Material, aus dem keine allgemeingültigen Schlüsse gezogen werden können. Jedoch scheint aus den Versuchen hervorzugehen, daß unter dem Einfluß von Substanzen, die den Eiweißzerfall begünstigen (Phosphor, Arsen), auch die Spaltungsprodukte der Kohlehydrate in vermehrter Menge gebildet werden. Die „oxydationshemmenden" Stoffe: Alkohol, Chinin, salicylsaures Natrium haben keine Herabsetzung der

Blutalkaleszenz ergeben. Worin die Ursache der starken Herabsetzung des $CO_2$-Gehaltes des Blutes durch oxalsaures Natrium einerseits, durch die Blutgifte Natriumnitrit und Toluylendiamin andererseits liegt, läßt H. Meyer dahingestellt.

Über die Beeinflussung der Blutalkaleszenz durch Blutkörperchengifte hat Fr. Kraus interessante und wichtige Untersuchungen angestellt[288]). Kraus bestimmte: 1. die Alkaleszenz des Blutes (durch Titration mit n-Säure gegen einen bestimmten Indikator), 2. die Acidität, i. e. Basenkapazität des Blutes, 3. den Kohlensäuregehalt des Blutes.

Kraus fand bei 7 normalen Kaninchen einen $CO_2$-Gehalt (in Vol.-Proz. bei 0° und 760 mm Hg) von 34,18 = 0,1235 NaOH (wenn alle $CO_2$ als
37,03 0,1333 $Na_2CO_3$ anwesend wäre).
35,50 0,1266
35,80 0,1275
28,20 0,1017
26,30 0,0947
24,96 0,0900

Im Mittel fand also Kraus ca. 32 Vol.-Proz. — gegen 34 Vol.-Proz. bei Walter (auf 760 mm Hg umgerechnet).

Bei 5 normalen Kaninchen fand er folgende Alkaleszenz:

| Alkaleszenz, in g NaOH pro 100 ccm Flüssigkeit umgerechnet | Acidität, ebenso berechnet |
|---|---|
| 0,179 | 0,142 |
| 0,185 | 0,143 |
| 0,122 | 0,167 |
| 0,131 | 0,110 |
| 0,110 | 0,098 |
| Mittel 0,167 | Mittel 0,132 |

Kraus bewirkte sodann an 3 Kaninchen Säurevergiftung nach Walter (>0,9 g HCl pro 1 kg Tier in 3 Dosen).

| Versuch | $CO_2$-Gehalt in Vol.-% bei 0° u. 760 mm Hg | Alkaleszenz in g NaOH pro 100 ccm | Acidität in g NaOH pro 100 ccm |
|---|---|---|---|
| Norm. Mittel | 32,0 | 0,167 | 0,132 |
| HCl-Vergiftung | 7,61 | gegen Lakmus alkalisch | 0,207 |
| „ | | 0,126 | 0,311 |
| „ | 4,16 | — | — |

Diese Versuche ergeben, übereinstimmend mit Walter, eine sehr starke Abnahme der Blutkohlensäure; ferner eine starke Steigerung der Acidität (bis auf das Doppelte), bezw. eine Umkehr des normalen Verhältnisses zwischen Alkaleszenz und Acidität, so daß die letzere weit überwiegt.

Kraus stellte sodann Versuche mit Blutkörperchen-auflösenden Substanzen an Kaninchen an.

Versuchsbeispiele.

1. Arsenwasserstoff. Inhalation durch 20 Min. Nach 1 Std. Blut lackfarben: Hämoglobinurie. Aderlaß: $CO_2$-Gehalt 14,007 Vol. %. Acidität = 0,154 NaOH.

2. Pyrogallol. Intravenöse Injektion von 1,2 g Pyrogallol in 20 % Lösung. Nach 1 Std. Blut sepiabraun, Serum rötlich-braun. $CO_2$-Gehalt 10,8 %, Acidität = 0,194 NaOH.

3. Äther. Intravenöse Injektion von, mit Äther geschütteltem, Wasser (15 ccm). $CO_2$-Gehalt 6,86 %, Acidität = 0,185 NaOH.

4. Glyzerin. Subkutane Injektion von 10 ccm unverdünnten Glyzerins. Nach $1\frac{1}{4}$ Std. Hämaturie. Blut lackfarben, Serum Hb-haltig. $CO_2$-Gehalt 12,57 %, Acidität = 0,200 NaOH.

5. Cholsäure. Langsame intravenöse Injektion von 8 ccm mit NaOH neutralisierter Cholsäurelösung (0,1 : 20 Flüssigkeit). Nach 1 Std. Herzschwäche. Blutserum schwach Hb-haltig. $CO_2$-Gehalt 15,28 %.

Zusammenstellung der Krausschen Versuchsergebnisse:

| | Vol.-% $CO_2$ bei 0° u. 760 mm Hg | Acidität in g NaOH auf 100 ccm |
|---|---|---|
| Arsenwasserstoff | 14,09 | 0,154 |
| „ | 6,06 | — |
| „ | 8,9 | 0,173 |
| Pyrogallol | 10,8 | 0,194 |
| Äther | 6,86 | 0,185 |
| Glyzerin | 12,57 | 0,200 |
| Cholsäure | 15,28 | — |

Das übereinstimmende Ergebnis dieser Versuche ist Abnahme des $CO_2$-Gehaltes und Zunahme der Acidität: also beträchtliche Verminderung der Blutalkaleszenz. Die gleiche Abnahme der Blutalkaleszenz hatte H. Meyer an den Blutgiften Natriumnitrit und Toluylendiamin gefunden.

Worin liegt nun die Ursache der toxischen Blutsäuerung? Im Blute sind außer dem „Säurebestande“ im gewöhnlichen Wortsinn noch andere vorgebildete, oder bei der Zersetzung normaler Blutbestandteile (Auflösung von Blutkörperchen) mit großer Leichtigkeit sich bildende, Verbindungen saurer Natur vorhanden, denen eine größere Acidität als der Kohlensäure zukommt. Von solchen Stoffen kommen in Betracht: 1. die Eiweißstoffe; 2. das Hämoglobin; 3. das Lecithin. Kraus stellte aus 20 Eidottern Lecithin dar. Er verteilte dasselbe in einer Lösung von ca. $\frac{1}{10}$ % $Na_2CO_3$. Bald nach der Verteilung sank die Alkaleszenz der Emulsion im Verhältnis von 100 : 75. Nach kurzem Stehen bei 30 bis 40° nahm die alkalische Reaktion immer mehr ab, und nach 5 Stunden reagierte die Mischung deutlich sauer. Es hatte sich also das Lecithin bei einer Alkaleszenz, wie sie im Blute unter normalen Verhältnissen gegeben ist, unter Bildung saurer Produkte gespalten. Bei der Auflösung von roten Blutkörperchen tritt Lecithin aus den Erythrocyten in das Serum über, zersetzt sich hier und führt zu abnormer Säuerung. Dementsprechend nimmt mit der Auflösung von roten Blutkörperchen die Menge der Glyzerinphosphorsäure, die bei der Spaltung des Lecithins entsteht, progredient zu. Hierdurch erklärt sich die Zunahme der Acidität und die Abnahme der Kohlensäure, mit anderen Worten: die Verminderung der Alkaleszenz des Blutes unter der Einwirkung von Blutkörperchengiften.

## Literatur.


1) SCHÄFER, The blood. In „Textbook of physiology“ ed. by A. E. SCHÄFER, Bd. 1. Edinburgh und London 1898.
2) GAMGEE, Hämoglobin. Ebenda.
3) v. LIMBECK, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes, II. Aufl. Jena 1896.
4) GRAWITZ, Klinische Pathologie des Blutes, II. Aufl. Berlin 1902.
5) EHRLICH und LAZARUS, Normale und pathologische Histologie des Blutes. In „Spezielle Pathologie und Therapie“, her. von NOTHNAGEL, Bd. 7, 1. Teil. Wien 1898.
6) HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, IV. Aufl. Wiesbaden 1899.
7) KUNKEL, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899.
8) KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893.
9) KOBERT, Lehrbuch der Intoxikationen, II. Aufl., 1. Abt. Stuttgart 1902.
10) HEINZ, Über Blutdegeneration und Regeneration. ZIEGLERS Beiträge 1901, Bd. 29.
11) LEWIN, Die spektroskopische Bluntuntersuchung. Deutsche med. Woch. 1897, No. 14.
12) H. U. KOBERT, Das Wirbeltierblut in mikrokrystallographischer Hinsicht. Stuttgart 1901.
13) v. LIMBECK, Allgemeine Pathologie des Blutes. In LUBARSCH-OSTERTAG „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie“, I. Jahrg., Bd. 2 und II. Jahrg.
14) POHL, Blutgifte. In LUBARSCH-OSTERTAG „Ergebnisse“, II. Jahrg.
15) LÖWIT, Blutplättchen. In LUBARSCH-OSTERTAG „Ergebnisse“, II. Jahrg.
16) LÖWIT, Beziehungen der einzelnen Leukocytenformen zu einander. In LUBARSCH-OSTERTAG „Ergebnisse“, VII. Jahrg.
17) KIONKA, Blutgifte. In LUBARSCH-OSTERTAG „Ergebnisse“, VI. und VII. Jahrg.
18) ZUNTZ und COHNSTEIN, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch von Blut und Geweben. PFLÜGERS Archiv, Bd. 42.
19) GOLDSCHEIDER und JAKOB, Über die Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 25.
20) JAWEIN, Über die Ursache des Milztumors bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 161.
21) EHRLICH, Methodolog. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 1.
22) EHRLICH, Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Annalen 1885.
23) EHRLICH, Anämische Befunde; De- und Regeneration der roten Blutkörperchen. Berl. klin. Woch. 1881.
24) EHRLICH, Über schwere anämische Zustände. Verh. des XI. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1892.
25) ARNOLD, Zur Biologie der roten Blutkörper. Münch. med. Woch. 1896, No. 17.
26) ARNOLD, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. VIRCHOWS Archiv, Bd. 140.
27) ARNOLD, Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 144.
28) ARNOLD, Zur Morphologie und Biologie der roten Blutkörperchen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 145.
29) NEUMANN, Hämatologische Studien. VIRCHOWS Archiv, Bd. 143.
30) NEUMANN, Über die Entwickelung roter Blutkörperchen in neugebildetem Knochenmark. VIRCHOWS Archiv, Bd. 119.
31) OPPEL, Unsere Kenntnis von der Entstehung der weißen und roten Blutkörperchen. Zentralbl. f. allg. Pathol. 1892, No. 5, 6.
32) PAPPENHEIM, Die Bildung der roten Blutscheiben. In.-Diss., Berlin 1895.
33) LÖWIT, Über die Bildung der roten und weißen Blutkörperchen. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 88.
34) LÖWIT, Über Neubildung und Zerfall der weißen Blutkörperchen. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 92.
35) LÖWIT, Die Umwandlung der Erythroblasten in rote Blutkörperchen. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 95.

36) LÖWIT, Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 38.
37) v. LIMBECK, Zur Lehre von der Nekrose der roten Blutkörperchen. Wien. klin. Woch. 1893, No. 52.
38) MÜLLER, Zur Frage der Blutbildung. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 98.
39) ASKOLI, Über die Entstehung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen. Zentralbl. f. inn. Med. 1900, No. 2.
40) SCHERER, Über Zooid- und Oikoidbildung in den roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. Heilk., Bd. 17.
41) NOTHAFFT, Über Kunstprodukte aus roten Blutkörperchen des Menschen. Münch. med. Woch. 1897, No. 28.
42) BIZZOZERO und TORRE, Über die Entstehung der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbeltierklassen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 95.
43) BIZZOZERO, Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei Vögeln. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 35.
44) WINKLER, Zur Naturgeschichte der roten Blutkörperchen. Wien. med. Presse 1894, No. 5.
45) ZENONI, Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im Blute. VIRCHOWS Archiv, Bd. 139.
46) JÜNGER, Über kernhaltige rote Blutkörperchen im strömenden menschlichen Blut. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 67.
47) MARAGLIANO und CASTELLINO, Über die langsame Nekrobiosis der roten Blutkörperchen in normalem wie auch in pathologischem Zustand. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21.
48) STOCKMANN, The experimental production of anaemia in dogs. Journal of pathol. and bacteriol., 1896.
49) WHITE, Report of the effects of repeated haemorrhages on the composition of the blood. Brit. med. Journ. 1896, 26. Sept.
50) PAPPENHEIM, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. VIRCHOWS Archiv, Bd. 157.
51) PAPPENHEIM, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. VIRCHOWS Archiv, Bd. 159 u. 160.
52) ISRAEL und PAPPENHEIM, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 143.
53) APORTI, Über die Entstehung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen. Zentralbl. f. inn. Med 1900, No. 2.
54) SCHMAUCH, Über endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. VIRCHOWS Archiv, Bd. 156.
55) ARNOLD, Über Granulafärbung lebender Leukocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 157.
56) ARNOLD, Über Granulafärbung lebender und überlebender Gewebe. VIRCHOWS Archiv, Bd. 159.
57) HESSE, Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarks bezw. der Leukocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 167.
58) POLJAKOFF, Biologie der Zelle. Zur Frage von der Entstehung, dem Bau und der Lebenstätigkeit des Blutes. Arch. f. Anat. 1900.
59) NÄGELI, Über die Funktion und die Bedeutung des Knochenmarks. Habilitationsschrift, Zürich 1901.
60) BLOCH, Beiträge zur Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43.
61) SCHWARZ, Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarks. Wien. klin. Woch. 1901, No. 42.
62) SCHUR und LÖWY, Über das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und seine Beziehung zur Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 40.
63) MICHAELIS, Eine Universalfärbemethode für Blutpräparate. Deutsche med. Woch. 1899, No. 30.
64) ROSIN und BIBERGEIL, Ergebnisse vitaler Blutfärbung. Deutsche med. Woch. 1901, No. 3.
65) ZIEMKE und MÜLLER, Beiträge zur Spektroskopie des Blutes. DUBOIS' Archiv 1901, Suppl.
66) HÜFNER, Neue Versuche über die Dissoziation des Oxyhämoglobins. DUBOIS' Archiv 1901, Suppl.
67) HEINZ, Zur Lehre von der Funktion der Milz. VIRCHOWS Archiv, Bd. 168.
68) HEINZ, Der Übergang von Blutkörperchengiften auf Föten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 168.
69) HEINZ, Der Übergang der embryonalen kernhaltigen roten Blutkörperchen in kernlose Erythrocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 168.

70) PATON, GULLAND und FOWLER, The relationship of the spleen to the formation of the blood corpuscles. Journ. of Physiol., Bd. 28.
71) LAUDENBACH, Über die Beteiligung der Milz bei der Blutbildung. Zentralbl. f. Physiol. 1895, No. 1.
72) BOTTAZZI, Contributo alla fisiologia della milza. Lo Sperimentale 1895, No. 3.
73) GABBI, Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämolytischen Funktion der Milz. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 19.
74) HIRSCHFELD, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 149.
75) HIRSCHFELD, Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkzellen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 153.
76) GRÜNBERG, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 163.
77) HIRSCHFELD, Sind die Lymphocyten amöboider Bewegung fähig? Berl. klin. Woch. 1901, No. 40.
78) HESSE, Zur Kenntnis der Granula des Knochenmarks bezw. der Leukocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 167.
79) MEINERTZ, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der farblosen Blutzellen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 168.
80) WOLFF, Über die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten. Berl. klin. Woch. 1901, No. 40.
81) MICHAELIS und WOLFF, Die Lymphocyten Berl. klin. Woch. 1901, No. 38.
82) MICHAELIS und WOLFF, Über Granula in Lymphocyten. VIRCHOWS Archiv, Bd. 167.
83) WOLFF, Die eosinophilen Leukocyten, ihr Vorkommen und ihre Bedeutung. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 28.
84) ZENONI, Über die Entstehung der verschiedenen Leukocytenformen des Blutes. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 16.
85) WERIGO und JEGUNOW, Das Knochenmark als Bildungsstätte der weißen Blutkörperchen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 84.
86) HARMSEN, Über die weißen Zellen im lebenden und im defibrinierten Menschenblut. Petersb. med. Woch. 1894, S. 341.
87) BOTKIN, Zur Morphologie des Blutes und der Lymphe. VIRCHOWS Archiv, Bd. 145.
88) BOTKIN, Leukocytolyse. VIRCHOWS Archiv, Bd. 141.
89) LITTAUER, Über den Regenerationsmodus der Leukocyten. In.-Diss., Leipzig 1902.
90) GRUBER, Über die Beziehungen der weißen Blutkörperchen zur Blutgerinnung. Münch. med. Woch. 1902, No. 40.
91) ARNOLD, Die korpuskulären Gebilde des Froschblutes und ihr Verhalten bei der Gerinnung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 148.
92) ARNOLD, Zur Morphologie der extravaskulären Gerinnung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 150.
93) ARNOLD, Zur Morphologie der intravaskulären Gerinnung und Pfropfbildung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
94) MÜLLER, Die morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen und des Fibrins bei der vitalen extravaskulären Gerinnung. ZIEGLERS Beiträge, Bd. 23.
95) FELDBAUSCH, Der Einfluß verschiedener Stoffe auf die roten Blutkörperchen und die Bedeutung der letzteren für die Gerinnung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
96) STADELMANN, Die Arsenwasserstoffvergiftung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 16.
97) JOLY et DE NABIAS, Sur l'action physiologique de l'hydrogène arsénié. Comptes rendus, T. 110.
98) HAAS, Über Vergiftungen mit Arsenwasserstoffgas. In.-Diss. München 1902.
99) LUCHSINGER, Experimentelle Hemmung einer Fermentwirkung des lebenden Tieres. PFLÜGERS Archiv, Bd. 11.
100) FILEHNE, Weshalb erzeugt intravenöse Einbringung von Glyzerin weniger sicher Hämoglobinurie als subkutane? VIRCHOWS Archiv, Bd. 117.
101) DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, Des propriétés des alcools. Paris 1875.
102) Dieselben, dasselbe. Comptes rendus, T. 83.
103) MUNK, Über die Wirkungen der Fettsäuren und Seifen im Tierkörper. Zentralbl. f. inn. Med. 1889, S. 514.
104) KNOTHE, Über Vergiftungen durch Seifen. In.-Diss., Würzburg 1890.
105) BOTTAZZI, Sulla tossicità delle soluzione aquose dei saponi sodici. Lo Sperimentale 1899, p. 121.

106) Munk, Über die Schicksale der Seifen im Tierkörper und über den Einfluß gesteigerter Blutalkaleszenz auf den Kreislauf. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 13, S. 657.
107) Kiwull, Über die Wirkung einiger Solvinpräparate. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat III, 1889.
108) Rywosch, Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat II, 1888.
109) Kobert, Über Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntnis der Saponingruppe. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 23.
110) Pachorukow, Über Sapotoxin. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat I, 1887.
111) Atlass, Über Senegin. Ebenda.
112) Tufanow, Über Cyclamin. Ebenda.
113) Kruskal, Über einige Saponinsubstanzen. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat VI, 1891.
114) Kruskal, Über Agrostemma Githago. Ebenda.
115) v. Schulz, Ein Beitrag zur Kenntnis der Sarsaparille. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat XIV, 1896.
116) v. Schulz, Ein Beitrag zur Kenntnis einiger weiterer Saponinsubstanzen. Ebenda.
117) Boström, Über die Intoxikation durch die eßbare Morchel. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32.
118) Ponfick, Über die Gemeingefährlichkeit der eßbaren Morchel. Virchows Archiv, Bd. 88.
119) Böhm und Külz, Über den giftigen Bestandteil der eßbaren Morchel. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 19.
120) Grawitz, Über die Bedeutung des Auftretens von Ikterus nach dem Gebrauche von Extractum filicis maris äthereum. Berl. klin. Woch. 1894, No. 52.
121) Grawitz, Über Giftwirkungen von Extractum filicis maris äthereum und ihre Verhütung. Münch. med. Woch. 1899, No. 38.
122) Georgiewsky, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Extractum filicis maris äthereum auf das Blut. Zieglers Beiträge, Bd. 24.
123) Langer, Über das Gift unserer Honigbiene. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 38.
124) Langer, Untersuchungen über das Bienengift. Arch. de pharmacodyn., T. 6.
125) v. Bunge, Zur Kenntnis der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat XI, XII, 1895.
126) Mohrberg, Über Cephalanthin. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat VIII, 1892.
127) Grawitz, Über körnige Degeneration der roten Blutzellen. Deutsche med. Woch. 1899, No. 36.
128) Grawitz, Die klinische Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degenerationen in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Woch. 1900, No. 9.
129) Grawitz, Klinische Beobachtungen über plasmotrope Giftbildungen im Organismus. Deutsche med. Woch. 1901, No. 52.
130) Hamel, Über die Beziehungen der körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes, mit besonderer Berücksichtigung der Bleivergiftung. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 67.
131) Litten, Über basophile Körnungen in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Woch. 1899, No. 44.
132) Moritz, Zur Kenntnis der basophilen Granulationen der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Woch. 1901, No. 5.
133) Moritz, Die gekörnten Erythrocyten bei Bleivergiftung. Petersb. med. Woch. 1901, No. 26.
134) Cohn, Einige Bemerkungen über die basophilen Körnchen in den roten Blutscheiben. Münch. med. Woch. 1900, No. 6.
135) Jawein, Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körnchen und der chromatophilen Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Woch. 1901, No. 35.
136) White und Pepper, Granular degeneration of the erythrocytes. Amer. journ. of med. science 1901.
137) Löwenthal, Versuche über die körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Woch. 1902, No. 15.
138) Weintraud, Über morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen. Virchows Archiv, Bd. 131.
139) v. Mering, Das chlorsaure Kali. Berlin 1885.
140) v. Limbeck, Über die Art der Giftwirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 26.

141) Stockvis, Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 21.
142) Marchand, Über die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 22 u. 23.
143) Riess, Über Vergiftung mit chlorsaurem Kalium. Berl. klin. Woch. 1882, No. 52.
144) Cahn, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 24.
145) Vogel, Über die Wirkung des Phosphors auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern. Arch. de Pharmacodyn., T. 10.
146) Tirmann, Einiges zur Frage der Hämatolyse und Genese der Gallenfarbstoffbildung bei Vergiftungen. Görbersdorf. Veröffentl. II, 1898.
147) Bettmann, Über den Einfluß des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Zieglers Beiträge, Bd. 23.
148) Keil, Über die sogenannte körnige Entartung der roten Blutkörperchen bei Vergiftungen. Arch. de Pharmacodyn., T. 10.
149) Pichler, Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Schwefelkohlenstoffvergiftung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17.
150) Westberg, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. In.-Diss., Dorpat 1891.
151) Rosenblatt, Über die Wirkung von Schwefelkohlenstoffdämpfen auf den Menschen. In.-Diss., Würzburg 1890.
152) Haupt, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Arch. de Pharmacodyn., T. 11.
153) Lewin, Über das Verhalten der Xanthogensäure und der xanthogensauren Alkalien im tierischen Organismus und die Giftwirkung des Schwefelkohlenstoffs. Virchows Archiv, Bd. 78.
154) Neubauer, Hämatoporphyrin und Sulfonalvergiftung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 43.
155) Hoppeseyler und Ritter, Zur Kenntnis der akuten Sulfonalvergiftung. Münch. med. Woch. 1897. Nr. 14, 15.
156) Santesson, Über chronische Vergiftung mit Steinkohlenteerbenzin. Archiv f. Hyg., Bd. 31.
157) Dorendorf, Benzinvergiftung als gewerbliche Erkrankung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43.
158) Brat, Über gewerbliche (Methämoglobin-) Vergiftung. Deutsche med. Woch. 1901, No. 19, 20.
159) Mohr, Über Blutveränderung bei Vergiftung mit Benzolkörpern. Deutsche med. Woch. 1902, No. 5.
160) Bachfeld, Über Vergiftung mit Benzolderivaten. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 15, 1898.
161) Neisser, Klinisches und Experimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30.
162) Ehlich und Lindenthal, Eigentümlicher Blutbefund bei einem Fall von protrahierter Nitrobenzolvergiftung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30.
163) Huber, Beiträge zur Giftwirkung des Dinitrobenzols. Virchows Archiv, Bd. 126.
164) Erb, Die Pikrinsäure, ihre physiologischen und therapeutischen Wirkungen. In.-Diss., Würzburg 1865.
165) Rymsza, Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure. In.-Diss., Dorpat 1889.
166) v. Engelhardt, Beiträge zur Toxikologie des Anilins. In.-Diss., Dorpat 1888.
167) Dehio, Anilinvergiftung. Berl. klin. Woch. 1888, No. 1.
168) Treitenfeld, Beiträge zur Toxikologie des Ortho- und Para-Toluidin. In.-Diss., Dorpat 1888.
169) Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
170) Stadelmann, Weitere Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 16.
171) Stadelmann, Die chronische Vergiftung mit Toluylendiamin. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 35.
172) Lewin, Die Wirkungen des Phenylhydroxylamins. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 35.
173) Heinz, Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte. Virchows Archiv, Bd. 122.
174) Heinz, Die Wirkung konzentrierter Salzlösungen. Virchows Archiv, Bd. 122.
175) Heinz, Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin. Virchows Archiv, Bd. 122.

176) GÜRBER, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Lupetidine. DUBOIS' Archiv, 1890.
177) DITTRICH, Über Methämoglobinbildende Substanzen. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 29.
178) FALCK, Beitrag zur Kenntnis der Chloratwirkung. PFLÜGERS Archiv, Bd. 45.
179) HAYEM, Nouvelles recherches sur les substances toxiques ou médicamenteuses, qui transforment l'hémoglobine en methémoglobine. Comptes rendus, T. 102.
180) LEWIN, Über Hydroxylamin. Ein Beitrag zur Kenntnis der Blutgifte. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 25.
181) v. VORKAMPFF-LAUE, Beitrag zur Kenntnis des Methämoglobins und seiner Derivate. In.-Diss., Dorpat 1892.
182) DENNIG, Über die Einwirkung einiger viel gebrauchter Arzneimittel auf die Methämoglobinbildung im Blute. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 65.
183) BINZ, Über einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 13.
184) BRADBURY, Lecture on some new vasodilatators. Brit. med. Journ. 1895, No. 16.
185) HALDANE, MACGILL and MAUROCORDATO, The action of nitrites. Proceed. of the physiol. Society 1896, No. 14.
186) BORISSOW, Über die giftige Wirkung des Diamids. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 19.
187) PODUSCHKA, Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 44.
188) WINKLER, Beiträge zur Kenntnis der Amylnitritwirkung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35.
189) KÖSTER, Kindesmord durch Karbolsäure. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin, Bd. 11, 1896.
190) SCHULZ, Untersuchungen über die Wirkung des Chinon und einige Chinonderivate. In.-Diss., Rostock 1892.
191) FILEHNE, Über die Giftwirkungen des Nitrobenzols. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 9.
192) WEISSENSTEIN, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Nitrobenzols auf Blut. In.-Diss., Würzburg 1892.
193) LEWIN, Über die Veränderungen des Natriumsulfantimoniats im Organismus und die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf das lebende Blut. VIRCHOWS Archiv, Bd. 74.
194) LEWIN, Über eine Elementarwirkung des Nitrobenzols auf das Blut. VIRCHOWS Archiv, Bd. 76.
195) BOAS, Zur Klinik der Nitrobenzolvergiftung. Deutsche med. Woch. 1897 No. 51.
196) POSSELT, Zur Behandlung der Nitrobenzolvergiftung. Wien. med. Woch. 1897, No. 30, f.
197) BENEDICENTI, Über den Einfluß des Formaldehyds, Hydrazins und anderer reduzierender Agentien auf den Blutfarbstoff. DUBOIS' Archiv 1897.
198) LEWIN, Über einige biologische Eigenschaften des Phenylhydrazins und einen grünen Blutfarbstoff. Zeitschr. f. Biol., Bd. 24.
199) KRONER, Über die Veränderungen des Blutfarbstoffes durch Schwefelkohlenstoff. VIRCHOWS Archiv, Bd. 145.
200) HARNACK, Über die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs und der Säuren auf den Blutfarbstoff. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26.
201) USCHINSKY, Zur Frage von der Schwefelwasserstoffvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17.
202) E. MEYER, Über den Nachweis und das Verhalten des Schwefelwasserstoffs im Blut. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 41.
203) BINET, Note sur la présence de la sulfomethémoglobine dans l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré. Rev. méd. de la Suisse rom. 1896, No. 2.
204) HÜFNER und KÜLZ, Untersuchungen zur physikalischen Chemie des Blutes. Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 28.
205) HÜFNER, Über die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 30.
206) HÜFNER, Über das Gesetz der Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 48.
207) GRÉHANT, Sur l'absorption par l'organisme de l'oxyde de carbone. Gaz. méd. de Paris 1878, No. 43.
208) FODOR, Das Kohlenoxyd in seiner Beziehung zur Gesundheit. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, 1888.
209) SCHWARTAU, Therapie der Kohlenoxydvergiftung mittels Sauerstoff-Inhalation. In.-Diss., Göttingen 1897.

210) Mosso, Action physiologique et applications thérapeutiques de l'oxygène comprimé. Comptes rendus, T. 131, 1900.
211) Welzel, Über den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins. Verhandl. d. Physikal.-Med. Gesellsch. zu Würzburg 1890.
212) Dreser, Zur Toxikologie des Kohlenoxyds. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 29.
213) Smith, The pathology of gas poisoning. Brit. Med. Journ. 1899, April 1.
214) Wesche, Über Leuchtgasvergiftung und Kohlenoxydblut. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1876.
215) Michel, Über die Dauer der Nachweisbarkeit des Kohlenoxyds im Blut und in Extravasaten. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1897.
216) Rogovin, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Wert der Sauerstoffinhalation. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48.
217) Friend, A case of poisoning by coalgas, recovery. Brit. med. Journal 1879. May 13.
218) Haldane, The action of carbonic acid on man. Journ. of physiol., Bd. 18.
219) Haldane, The relation of the action of carbonic oxyde to oxygen tension. Journ. of Physiol., Bd. 18.
220) Bock, Experimentelle Untersuchungen über die Kohlenoxyd-Intoxikation. In.-Diss., Kopenhagen 1895.
221) Kunkel und Anselm, Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Archiv, Bd. 61.
222) Cloetta, Über die Resorption des Eisens im Darm und seine Beziehung zur Blutbildung. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 38.
223) Abderhalden, Die Beziehungen des Eisens zur Blutbildung. Zeitschr. f. Biol., Bd. 39.
224) F. Müller, Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchows Archiv, Bd. 164.
225) F. Müller, Experimentelle Beiträge zur Eisentherapie. Deutsche med. Woch. 1900, No. 51.
226) Hofmann, Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Virchows Archiv, Bd. 160.
227) Stockmann und Greig, The action of Arsenic on the bone marrow and blood. Journ. of Physiol., Bd. 23.
228) Eger, Über die Regeneration des Blutes und seiner Komponenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Prozesse. Zeitschr f. klin. Med., Bd. 32.
229) Pitini und Messina, Sul potere ematogeno del nichel e del cobalto. Arch. de farmacol. 1899.
230) Mercadante, Studio comparativo sul potere ematogeno di alcuni metalli pesanti. Archiv. di farmacol. 1897.
231) Chiappori, Sull' azione ematopoietica e terapeutica del cacodilato di soda. Rif. med. 1901, S. 91.
232) Marchesini, Contributo allo studio dell' azione dei sali di ferro, di arsenico, di iodura di potassio, e della emoglobina fresca sul sangue. Clin. med. ital. 1898, S. 729.
233) Uhlmann, Über die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf weiße Blutkörperchen. Zieglers Beiträge, Bd. 19.
234) Pohl, Die Vermehrung der farblosen Zellen im Blute nach Nahrungsaufnahme. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 25.
235) Pohl, Über den Einfluß von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weißen Blutkörperchen. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 25.
236) Hirt, Über das numerische Verhältnis zwischen den weißen und roten Blutzellen. Joh. Müllers Archiv, 1856.
237) Binz, Über einige Wirkungen ätherischer Öle. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 5.
238) Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.
239) Winternitz, Über Allgemeinwirkungen örtlicher Stoffe. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 35.
240) Winternitz, Versuche über den Zusammenhang örtlicher Reizwirkung mit Leukocytose. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 36.
241) Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leukocytosen im Säugetierorganismus. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 100.
242) Horbaczewski, Die Ausscheidung der Harnsäure und die Zahl der Leukocyten im menschlichen Blute nach Aufnahme von Chinin, Atropin, Pilocarpin, Antipyrin und Antifebrin. Sitz.-Ber. d. Wien. Akad., Bd. 100.
243) Richter, Über Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 27.

244) RICHTER und SPIRO, Über die Wirkung intravenöser Zimtsäureinjektion auf das Blut. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 34.
245) LÖWY und RICHTER, Über Änderung der Blutalkaleszenz bei Änderungen im Verhalten der Leukocyten. Deutsche Med. Woch. 1895, No. 33.
246) SPIRO, Die Einwirkung von Pilokarpin, Atropin und Pepton auf Blut und Lymphe. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 38.
247) WILKINSON, Report on the action of drugs on the leucocytes of the blood. Brit. med. Journ. 1896, 26. Sept.
248) BOHLAND, Über die Einwirkung der Hydrotica und Antihydrotica auf den Leukocytengehalt des Blutes. Zentralbl. f. inn. Med., 1899, No. 15.
249) BOHLAND, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf die Bildung und Ausscheidung von Harnsäure. Münch. med. Woch. 1899, No. 16.
250) RUBINSTEIN, Über die Veränderungen des Knochenmarks bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 42.
251) MARAGLIANO, Über Leukocytose nach Vesikatoren. Gaz. d. osped. 1901, No. 39.
252) ZOLLIKOFER, Über das Verhalten des Blutes bei lokalen Hautreizen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 69.
253) TSCHISTOWITSCH, Über die Ursache der Verminderung der Menge der Leukocyten nach Einspritzung verschiedener Substanzen in die Gefäße. Petersb. med. Woch. 1895, No. 35, 36.
254) HEINZ, Über Jod und Jodverbindungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 155.
255) EWALD, Über die Transspiration des Blutes. DUBOIS Archiv, 1877.
256) LEWY, Die Reibung des Blutes. PFLÜGERS Archiv, Bd. 65.
257) LEWY, Über die Adhäsion des Blutes an der Wandung der Blutgefäße. DUBOIS Archiv 1899, Suppl.
258) HIRSCH und BECK, Studien zur Lehre von der Viskosität des lebenden menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 69. — 2. Mitteilung, Bd. 72.
259) TROMMSDORF, Untersuchungen über die innere Reibung des Blutes. In.-Diss., Freiburg 1901.
260) KIONKA, Blutgifte. LUBARSCH-OSTERTAG, „Ergebnisse“, VII. Jahrg.
261) FILEHNE, Zur Technik des Nachweises intravitaler Gefäßverstopfungen mittels Selbstfärbung. VIRCHOWS Archiv, Bd. 121.
262) HEINZ, Natur und Entstehungsart der bei Arsenikvergiftung auftretenden Gefäßverlegungen. VIRCHOWS Archiv, Bd. 126.
263) SILBERMANN, Über das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen nach Intoxikationen durch chlorsaure Salze, Arsen, Phosphor und einige andere Blutgifte. VIRCHOWS Archiv, Bd. 117.
264) SILBERMANN, Über intravitale Blutgerinnungen, hervorgerufen durch toxische Gaben gewisser Arzneikörper und anderer Substanzen. Deutsche med. Woch. 1888, No. 25.
265) SILBERMANN, Klinisches und Experimentelles über Karbolsäurevergiftung und ihre Einwirkung auf die Atmungsorgane. Deutsche med. Woch. 1895, No. 4.
266) KAUFMANN, Die Sublimatintoxikation. Habilitationsschrift, Breslau 1888.
267) ALEXANDER, Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Lähmungen nach Arsenvergiftung. Habilitationsschrift, Breslau 1889.
268) KÖNIGER, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der akuten Quecksilbervergiftung. In.-Diss., Würzburg 1888.
269) HEILBORN, Über Veränderungen im Darme nach Vergiftungen mit Arsen, Chlorbaryum und Phosphor. In.-Diss., Würzburg 1891.
270) FALKENBERG, Über die angebliche Bedeutung intravaskulärer Gerinnungen als Todesursache bei Vergiftungen durch Anilin, chlorsaure Salze und Sublimat. VIRCHOWS Archiv, Bd. 123.
271) HEINECKE, Die Fermentintoxikation und deren Beziehung zur Sublimat- und Leuchtgasvergiftung. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 42.
272) JOLLES, Untersuchungen über die Sublimatvergiftung und deren Beziehung zur Fermentintoxikation. In.-Diss., Erlangen 1886.
273) SCHEIDING, Leuchtgasvergiftung und Fermentintoxikation. In.-Diss., Erlangen 1887.
274) RAGOTZI, Über die Wirkung des Giftes von Naja tripudians. VIRCHOWS Archiv, Bd. 122.
275) SACKUR, Gelatine und Blutgerinnung. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 8.
276) SACKUR, Über die tödliche Nachwirkung der durch Koffein erzeugten Muskelstarre. VIRCHOWS Archiv, Bd. 151.
277) STEPHENS und MYERS, The influence of cobra poison on the clotting of blood. Journ. of Physiol., Bd. 23.

278) LAMB und HANNA, Some observations on the poison of Daboia Russelii. Journ. of Pathol. and Bacteriol., Bd. 8.
279) LÖWY, Untersuchungen über die Alkalescenz des Blutes. PFLÜGERS Archiv, Bd. 58.
280) BRANDENBURG, Über Alkalescenz und Alkalispannung des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 45.
281) v. RIGLER, Das Schwanken der Alkalizität des Gesamtblutes und des Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zuständen. Zentralbl. f. Bakteriol. 1901, No. 22.
282) JAKOB, Über die Beziehung zwischen Blutalkalescenz und Leukocytoseveränderungen. Fortschr. d. Med. 1896, No. 8.
283) CARO, Leukocytose und Blutalkalescenz. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30.
284) WALTER, Über die Wirkungen der Säuren im Organismus. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 7.
285) H. MEYER, Über die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 14.
286) H. MEYER, Studien über die Alkalescenz des Blutes. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 17.
287) KRAUS, Über die Alkalescenz des Blutes und ihre Änderung durch den Zerfall der roten Blutkörperchen. Archiv f. exper. Pharmakol., Bd. 26.

# Figurenerklärung der Tafel I—III.

## Tafel I.

Die Figuren zeigen sämtlich 500 fache Vergrößerung.

Fig. 1. Auflösung von roten Blutkörperchen.
Fig. 2. Körnige Degeneration von roten Blutkörperchen nach GRAWITZ.
Fig. 3. Kornausscheidungen in den roten Blutkörperchen nach HEINZ.
Fig. 4. Verschiedene Formen der weißen Blutkörperchen (frisches Präparat).
Fig. 5. Weiße Blutkörperchen, gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin.
Fig. 6. Weiße Blutkörperchen, gefärbt mit EHRLICH-HEIDENHAIN-BIONDIschem Farbengemisch (E.B.H.).
Fig. 7. Weiße Blutkörperchen, gefärbt mit MAI-GRÜNWALDschem Eosin-Methylenblau-Gemisch.
Fig. 8. Gefrierschnitt durch Kaninchenleber, Phenylhydrazinvergiftung; in den Leberzellen Gallenpigment, in den Endothelzellen der Kapillaren Blutkörperchentrümmer.
Fig. 9. Schnitt durch Hühnerleber; Phenylhydrazinvergiftung; Blutkörperchentrümmer in den Endothelzellen. Färbung mit Hämalaun-Orange.
Fig. 10. Milzzellen der Katze, mit Blutkörperchentrümmern beladen. Phenylhydrazinvergiftung; Färbung mit Hämalaun-Orange.
Fig. 11. Schnitt durch Kaninchenmilz. Vergiftung mit p. Amidobenzoesäureester. „Körnchen ablagernde“ rote Blutkörperchen in einer kleinen Milzvene. Färbung mit E. B. H.
Fig. 12. Lymphdrüsenzellen vom Kaninchen, mit Blutpigment angefüllt. Phenylhydrazinvergiftung. Färbung mit Hämalaun-Orange.
Fig. 13. Gefrierschnitt durch Kaninchenleber. Phenylhydrazinvergiftung. Ablagerung von Blutpigment.
Fig. 14. Riesenzelle aus Kaninchenknochenmark, die drei mit Blutpigment beladene Leukocyten aufgenommen hat. Phenylhydrazinvergiftung. Färbung mit Hämalaun-Orange.

## Tafel II.

Die Figuren zeigen sämtlich 500 fache Vergrößerung.

Fig. 1a. Normale Kaninchenblutkörperchen. Dimensionen:
6,32; 6,32; 6,87; 7,15; 6,32;
6,87; 6,60; 7,15; 6,87; 6,87 $\mu$
Fig. 1b. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit p-Amidobenzoesäureäthyläther, ohne Zusatz und nach Zusatz von Methylviolett-Kochsalzlösung.
Fig. 1c. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit Phenylhydrazin. Dimensionen.
5,50; 5,75; 3,85; 5,50; 5,20;
3,85; 4,90; 4,90; 3,85; 4,30 $\mu$.
Fig. 1d. Kaninchenblutkörperchen nach Vergiftung mit Hydroxylamin.

Fig. 1e. Katzenblutkörperchen nach Vergiftung mit Acetylphenylhydrazin. Dimensionen der normalen Katzenblutkörperchen:
6,60; 6,87; 5,77; 6,32; 6,05;
5,77; 6.60; 6,05; 5,77; 5,50 μ.
Dimensionen der Mikrocyten-ähnlichen Protoplasmaausscheidungen:
2,47; 2,75; 3,02; 2,75; 2.20;
2,20; 2,47; 2,47; 2,47; 2,75 μ.

Fig. 2a. Normale Blutkörperchen vom Huhn. Dimensionen:
14,30 : 8,97; 14,85 : 8,52; 13,75 : 7,40; 14,85 : 8,25; 14,30 : 8,25
15,40 : 8,25; 13,75 : 7,70; 14,30 : 7,97; 14,85 : 8,25; 14,30 : 7,70 μ.
Kern 6,60 : 3,85; 6,32 : 3,57; 6,60 : 3.85; 6,87 : 4,02; 6,60 : 3,85 μ.

Fig. 2b. Blutkörperchen vom Huhn nach Vergiftung mit Phenylhydrazin.

Fig. 2c. Blutkörperchen vom Huhn nach Vergiftung mit Hydroxylamin. Dimensionen:
13,20 : 6.60; 10,45 : 5,77; 12,10 : 6,60; 12,65 ; 6,87; 11,00 : 6,60 μ.

Fig. 3a. Normale Blutkörperchen der grünen Eidechse. Dimensionen:
16,50 : 8.80; 17,05 : 9,62; 15,95 : 8.80; 17,05 : 9,35; 15,95 : 8,80;
16,50 : 8,80; 17,05 : 9.35; 15,95 : 8.80; 17,05 : 9,62; 16,30 : 9,35 μ
Kern: 6,87 : 3,57; 7,15 : 3,85; 6,32 : 3,02; 6,87 : 3,57; 6,60 : 3.30 μ.

Fig. 3b. Eidechsenblutkörperchen am 2. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 3c. Eidechsenblutkörperchen am 10. Tage nach Hydroxylaminvergiftung.

Fig. 4a. Normale Blutkörperchen von Rana esculenta. Dimensionen:
24,20 : 17,05; 24,20 : 17,60; 25,85 : 19,25; 20,35 : 15,40; 23,65 : 17,60;
23,65 : 17,05; 24,20 : 17,60; 23,63 : 17,05; 24,47 : 17,87; 23,92 : 17,32 μ.
Kern: 9,35 : 5,22; 9,90 : 5,50; 10,17 : 5,77; 8,80 : 4,95; 9.35 : 5,50 μ.

Fig. 4b. Froschblutkörperchen nach Trimethylaminvergiftung.

Fig. 4c. Froschblutkörperchen nach Hydroxylaminvergiftung.

Fig. 4d. Froschblutkörperchen am 2. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Dimensionen:
20.35 : 12,10; 17,60 : 9,35; 18,20 : 10,90; 19,80 : 11,00; 19,25 : 10,35 μ.

Fig. 4e. Froschblutkörperchen am 14. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Dimensionen:
18,20 : 10,35; 17,60 : 14,85; 18,25 : 12,65; 15,40 : 9,35; 17,05 : 10,90 μ.

Fig. 5a. Normale Blutkörperchen vom Karpfen. Dimensionen:
14,85 : 10,45; 14,30 : 10,45; 14,85 : 10,45, 13,75 : 8,25; 14,85 : 10,45;
14,30 : 9,90; 15,40 : 10,45; 14,85 : 9,90; 15,02 : 10,72; 14,85 : 10,45 μ.
Kern: 7,15 : 3,85; 7,70 : 4,02; 7,42 : 3,85; 7,70 : 4,02; 7,15 : 3,85 μ.

Fig. 5b. Karpfenblutkörperchen am 2. Tage nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 5c. Karpfenblutkörperchen am 14. Tage nach Hydroxylaminvergiftung. Dimensionen:
11,12 : 6,95; 13,90 : 8,34; 12,51 : 8,34; 9,73 : 6,95; 13,90 : 8,35 μ.

## Tafel III.

Fig. 1. Regenerationsformen der roten Blutkörperchen beim Kaninchen; 6 Tage nach Phenylhydrazinvergiftung. Vergr. 500fach.

Fig. 1a. Neugebildete rote Blutkörperchen.

Fig. 1b. Kernhaltige rote Blutkörperchen vom Kaninchenembryo.

Fig. 1c. Kernhaltige rote Blutkörperchen vom erwachsenen Kaninchen.

Fig. 1d. Dieselben, Färbung mit Hämalaun-Orange (H.O.).

Fig. 1e. Erythroblasten aus dem Knochenmark vom Kaninchen.

Fig. 2. Knochenmark vom Kaninchen in Regeneration; 6 Tage nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 2a. Übersichtsbild.

Fig. 2b. Fixierung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit E.-B.-H.; 500fache Vergr.

Fig. 3. Knochenmark vom Huhn in Regeneration; 4 Tage nach Vergiftung mit Hydroxylamin.

Fig. 3a. Übersichtsbild.

Fig. 3b. Fixierung in Formol; Färbung mit H.O.; 500fache Vergr.

Fig. 4. Regenerationsformen der roten Blutkörperchen beim Huhn; 4 Tage nach Vergiftung mit Hydroxylamin. 500fache Vergr.

Fig. 5. Knochenmark von der Eidechse in Regeneration; 3 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 5a. Übersichtsbild.

Fig. 5b. Fixierung in Formol; Färbung mit H.O.; 500fache Vergr.

Fig. 6. Regenerationsformen der roten Blutkörperchen bei der Eidechse; 3 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500fache Vergr.

Fig. 7. Knochenmark vom Frosch in Regeneration; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 7a. Übersichtsbild.

Fig. 7b. Fixierung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit H.O. 500fache Vergr.

Fig. 8. Regenerationsformen der roten Blutkörperchen beim Frosch; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500fache Vergr,

Fig. 9. Kopfniere vom Karpfen; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung.

Fig. 9a. Übersichtsbild.

Fig. 9b. Fixierung in Formol-Sublimat-Eisessig; Färbung mit H.O. 250fache Vergr.

Fig. 10. Regenerationsformen der roten Blutkörperchen beim Karpfen; 4 Wochen nach Phenylhydrazinvergiftung. 500fache Vergr.

## Berichtigung.

Auf Seite IX, Inhaltsübersicht, muß es unter IV. Kapitel, C, 6 heißen

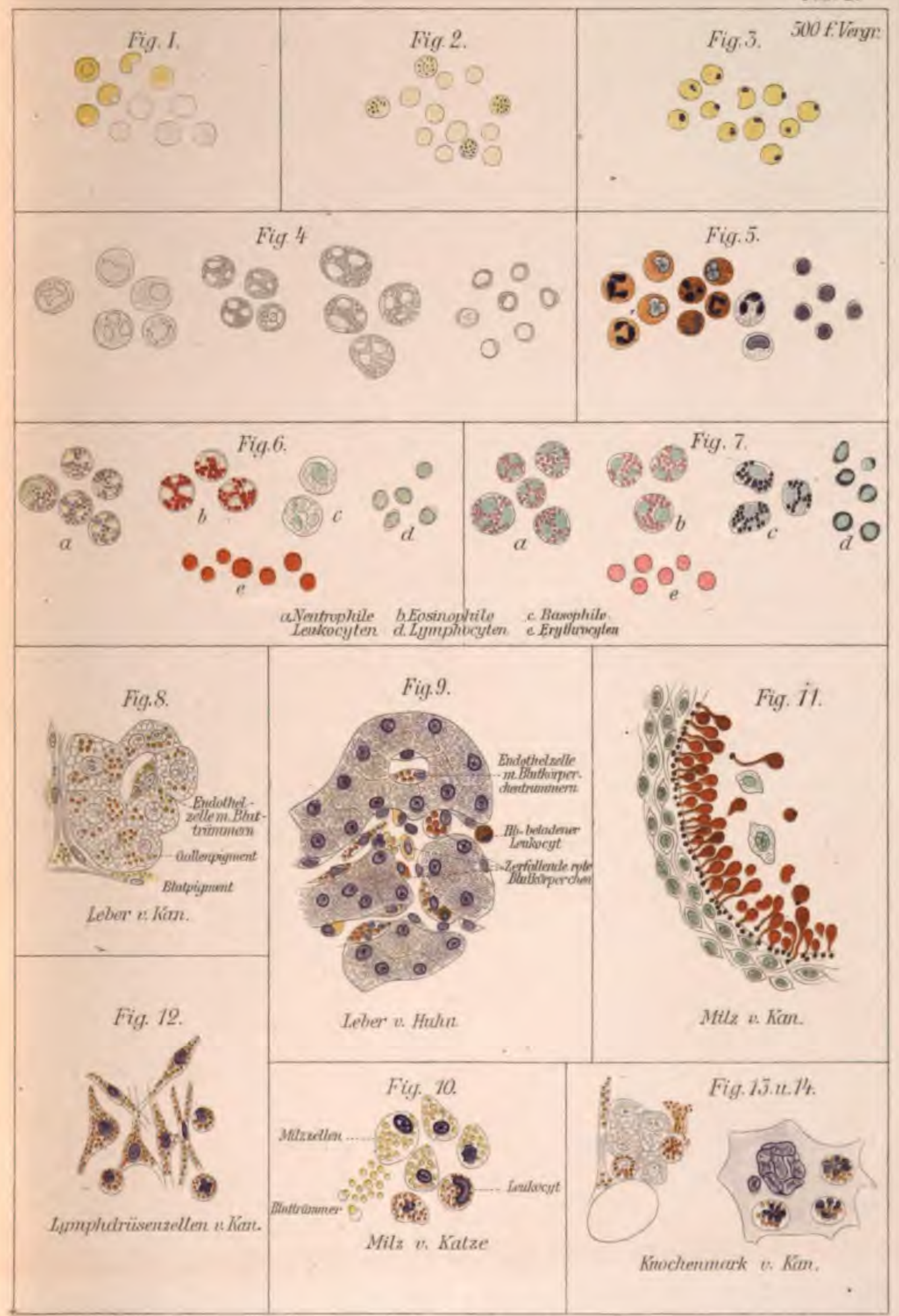
Das Verhalten der Gewebszellen bei der Entzündung — anstatt Gefäßzellen.

Auf Seite 477, Figurenerklärung von Tafel I, muß es heißen

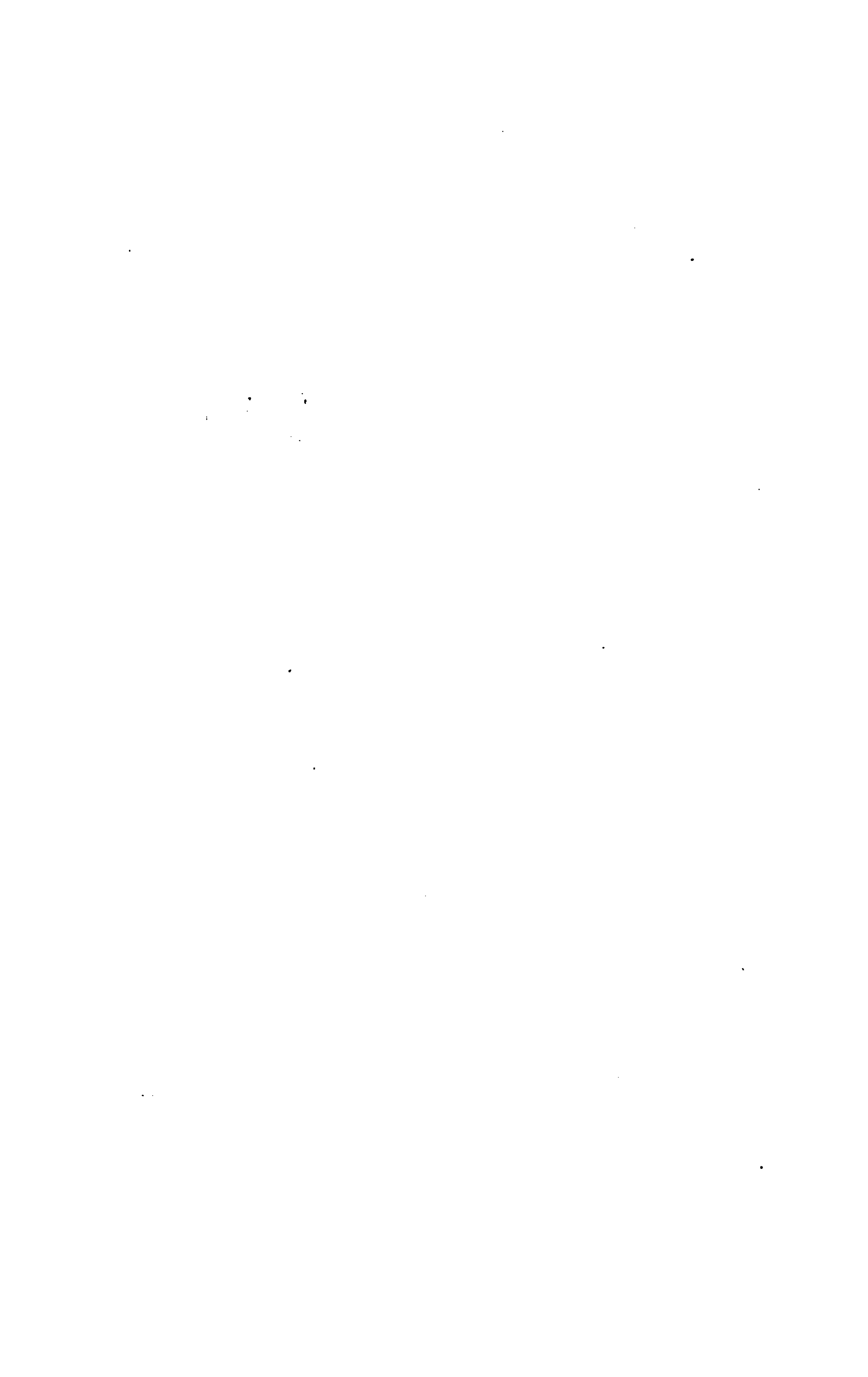
Fig. 5. Weiße Blutkörperchen, gefärbt mit Hämalaun-Orange — anstatt Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 13. Gefrierschnitt durch Kaninchenknochenmark anstatt Kaninchenleber.

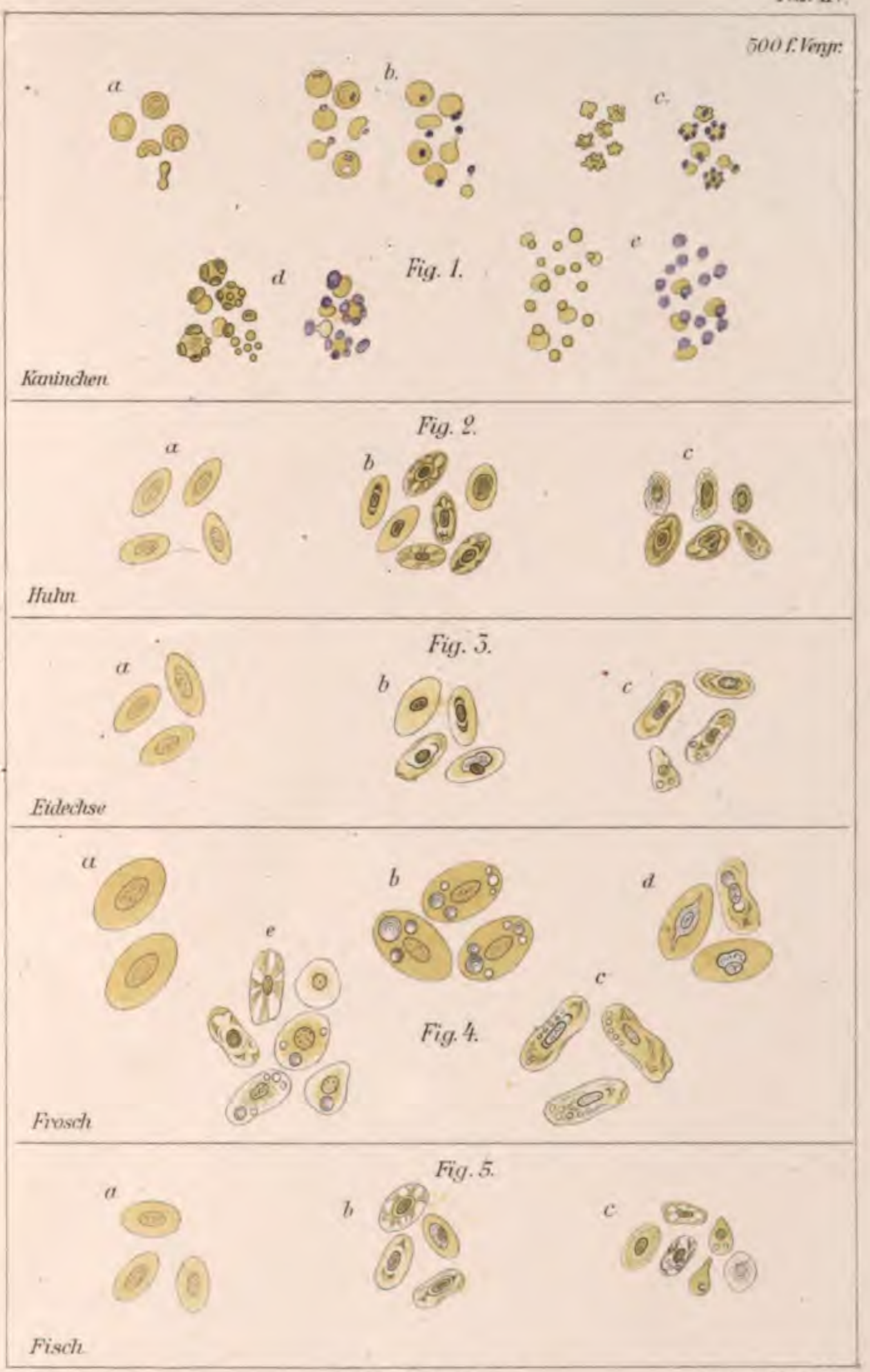
Druck von Ant. Kämpfe, Jena.




Heinz gez. — Verl. v. Gustav Fischer, Jena. — Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.

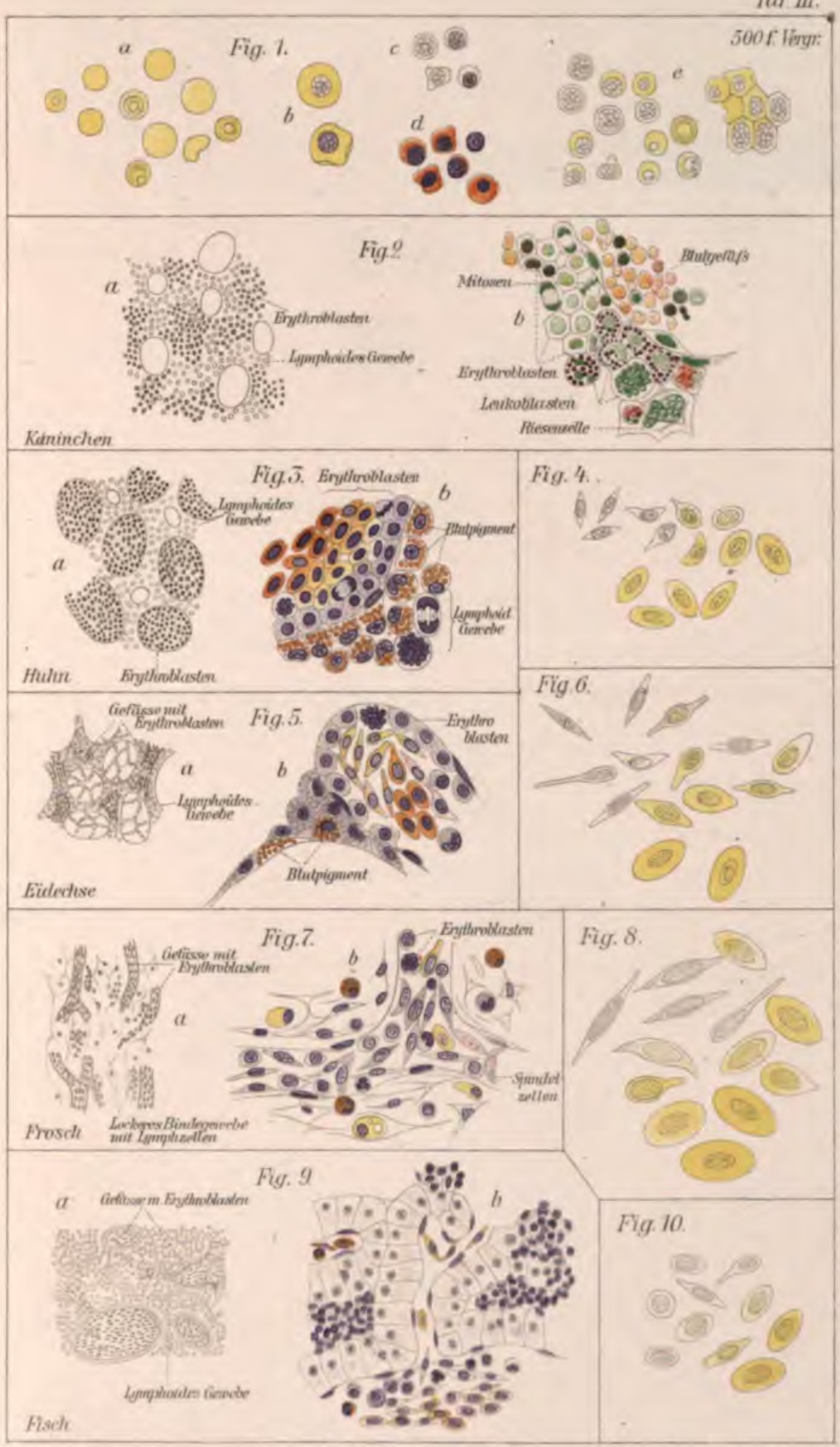


Taf. II.




Heinz gez. Verl. v. Gustav Fischer, Jena. Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.

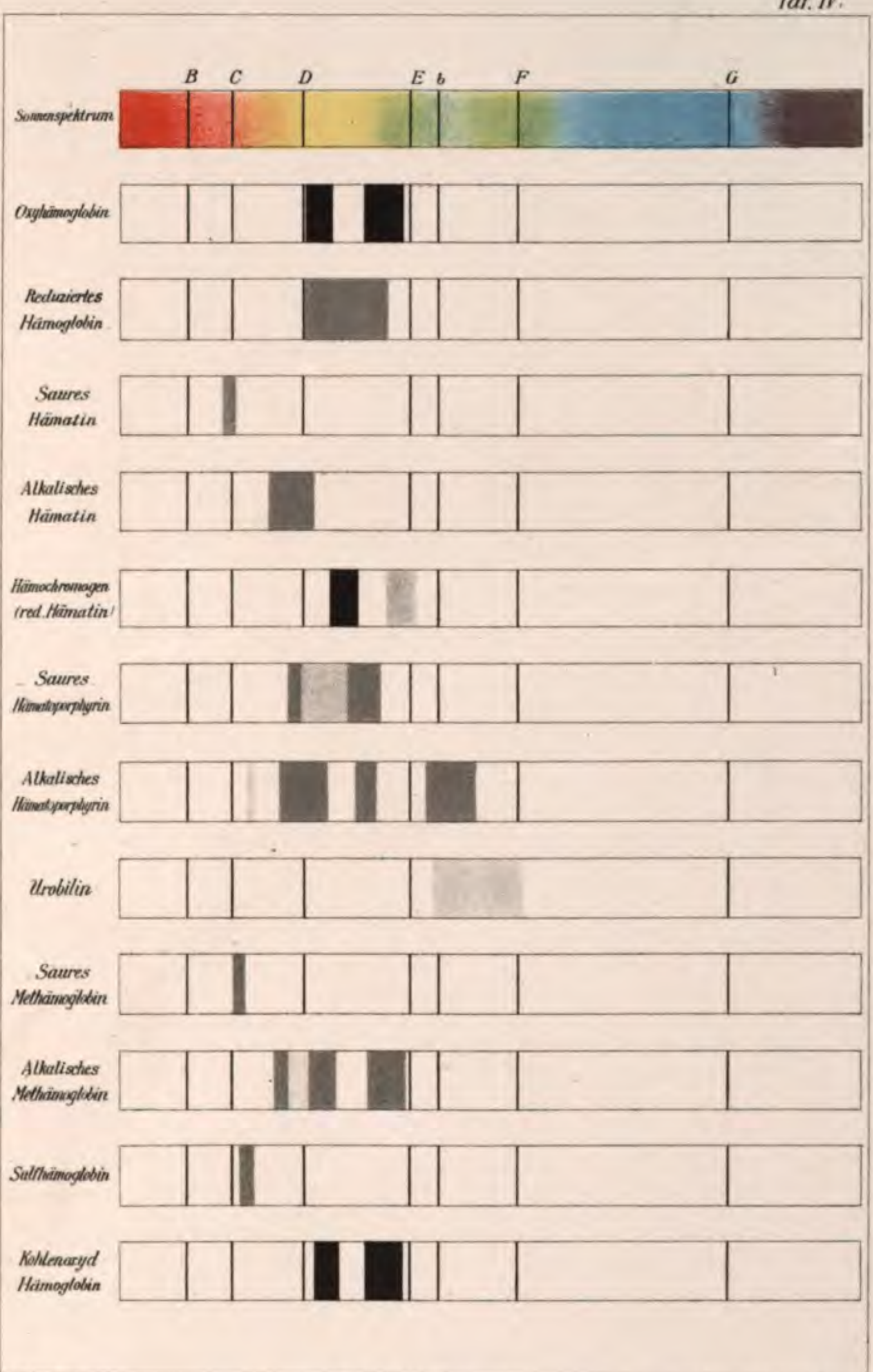
Taf. III.




Henz gez. Verl. v. Gustav Fischer, Jena. Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.

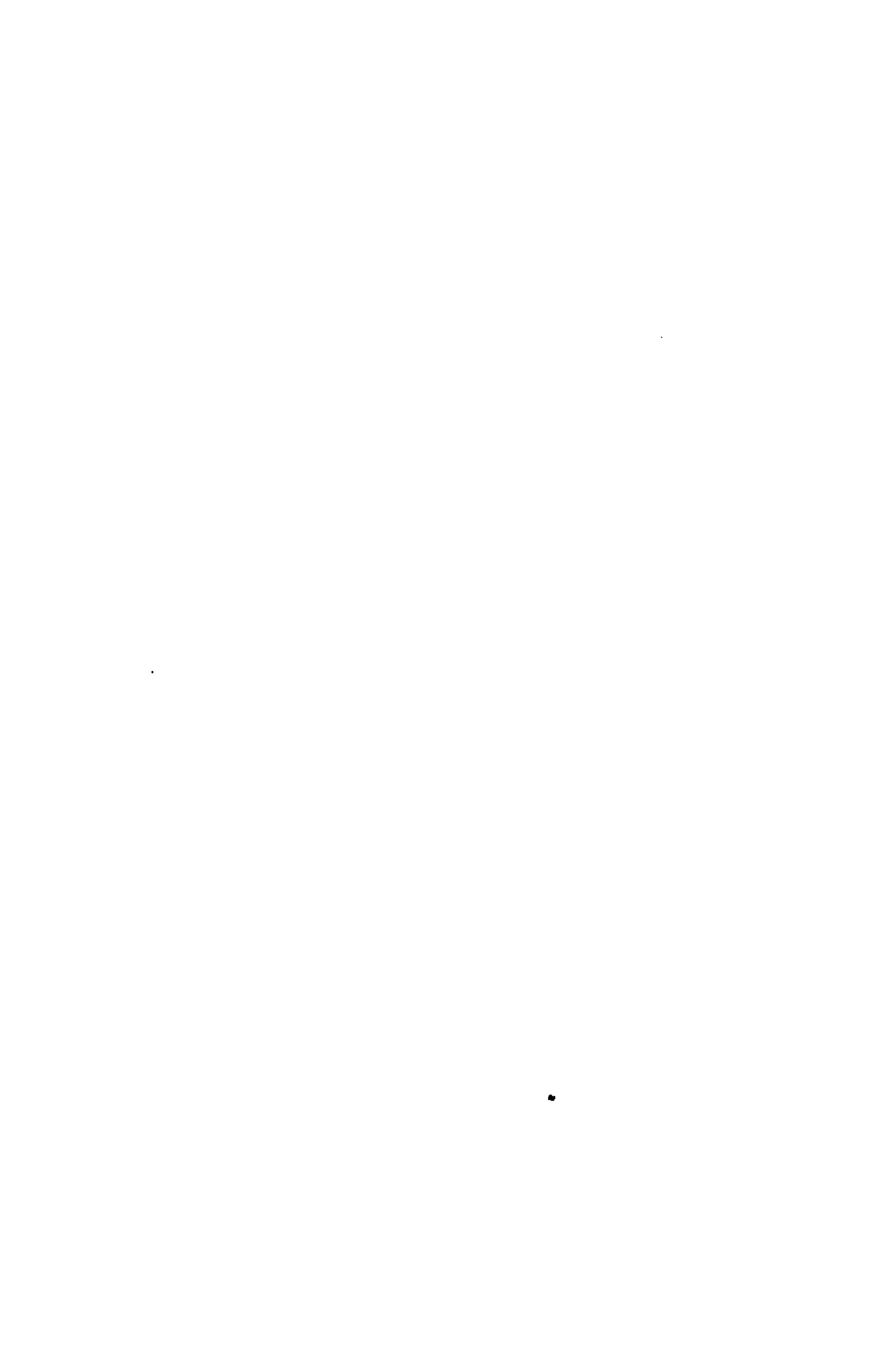


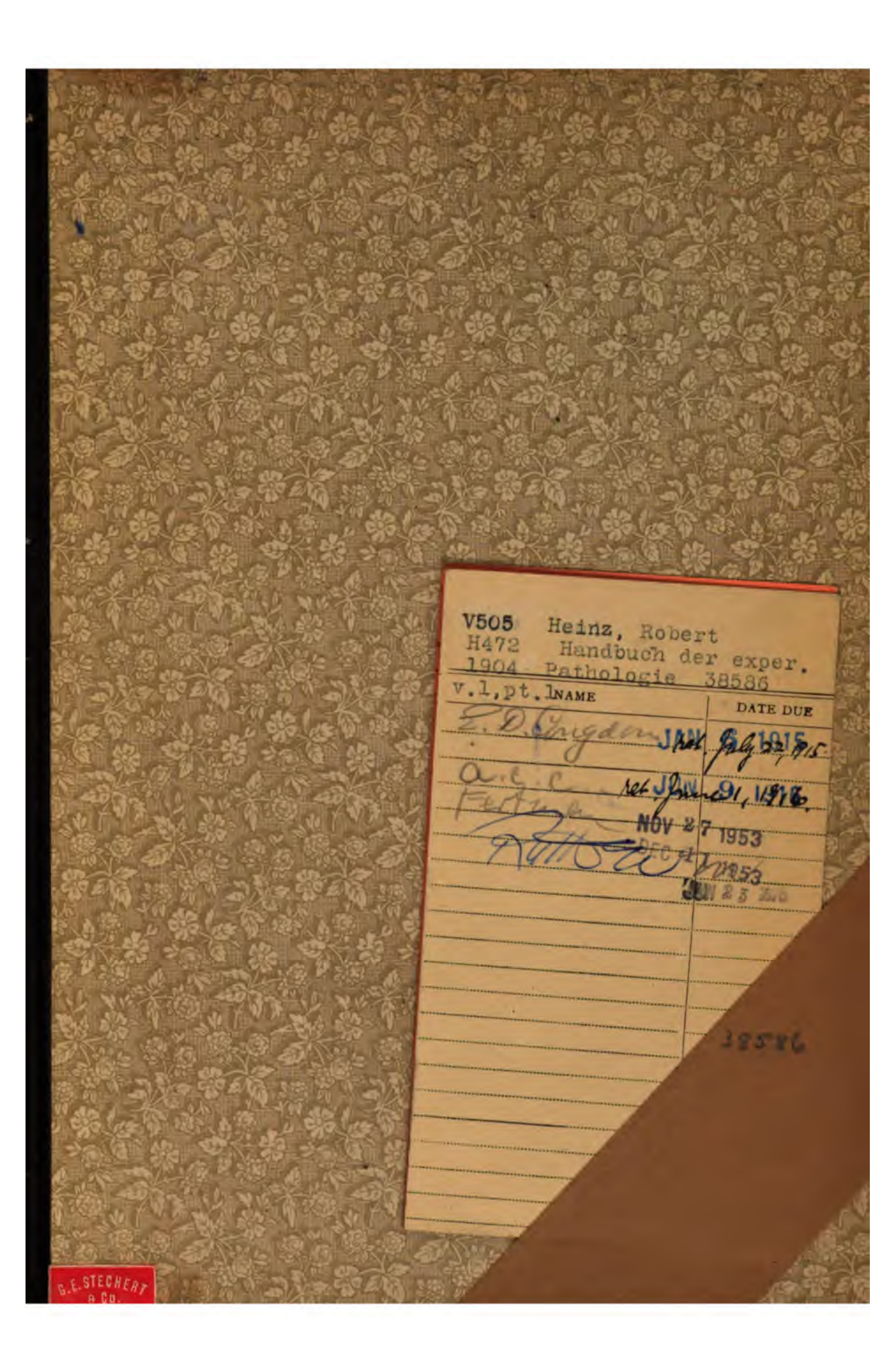
Taf. IV.




Heinz gez. Verl. v. Gustav Fischer, Jena Lith. Anst. v. J. Arndt, Jena.







V505 Heinz, Robert
H472 Handbuch der exper.
1904 Pathologie 38586
v.1,pt.1
NAME
DATE DUE
NOV 27 1953
G.E. STECHERT & Co.